

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Djilali Bounaâma - Khemis Miliana



Faculté des Sciences et de la Technologie

Département de Sciences de la matière

Mémoire du Projet de Fin d'Etudes

Pour l'obtention de diplôme

Master

En

« Chimie »

Option :

« Chimie pharmaceutique et substances naturelles »

Titre :

**Synthèse, caractérisation et étude des propriétés
antibactériennes des bases de Schiff à base de 2-
amino-5-nitro-phénols**

Realisé par :

- Rhmoune Meriem
- Ouadjene Zahra

Encadré par : Hellal Abdelkader.

Présidente : Boudergua Samia.

Examinatrice : Boukhatem Houria.

Année Universitaire : 2015/2016

Remercîments

Nous rendons grâce à ALLAH d'avoir donné la force, la volonté et la santé pour réaliser ce travail.

Notre gratitude et nos chaleureux remerciements sont adressés à toutes les personnes qui ont participé à la réalisation de ce mémoire, en particulier:

Nos premiers remerciements vont à Mr Hellal Abdelkader, à qui nous adressons notre profonde gratitude d'avoir accepté la charge de nous encadrer. Nous le remercions vivement pour son aide précieuse, pour ces conseils éclairés au long de ce travail et pour la qualité de son encadrement si sérieux. Son dynamisme, sa générosité et sa grande patience.

Nous tenons aussi à remercier l'ensemble des membres de jury : Président et Examineurs.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les enseignants de la faculté des sciences et de la technologie de l'Université de Djillali Bounaama –Khemis milliana; à tous les membres de laboratoire de génie des procédés; au groupe de laboratoire de microbiologie qui nous 'ont écouté, conseillé, aidé, avec patience, rigueur et sympathie : Fatiha, Amel, Fatima –Zohra, Nadjiba.

Nous tenons aussi à adresser nos sentiments de reconnaissance et de remerciements à Melle wassila, pour sa disponibilité, sa bienveillance, ses nombreuses qualités humaines et pour toute l'aide qu'elle nous apportée au quotidien, Dieu seul pourra la récompenser.

Un très grand merci à Mr faissal pour son aide tout au long de l'étude de l'activité biologique, nous le remercions aussi pour ses qualités humaines.

Nous ne saurions oublier de remercier Mr chaouchi Ahmed, pour la réalisation des spectres UV.

Nos remerciements s'étendent également à nos amies et collègues, membres du laboratoire pour l'atmosphère conviviale qu'elles ont créé et spécialement à Nedjmaui Lamia, Abir, Akacha Amina, CerdouneSalima, Fizir Lamia.

Nos remerciements s'adressent à nos Parents, nos sœurs et frères, ainsi que tous les membres de nos familles, pour toutes les marques d'affections qu'ils ont su nous témoigner.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce modeste travail.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail,

A mes parents et mes grands parents, pour leurs amour, leur confiance et pour les valeurs qu'ils m'ont transmises.

A mes sœurs et frères.

A Toute ma grande famille.

A ma binette Zahra et sa famille.

A Tous mes amis et mes collègues surtout les étudiants de M2 CPSN, Promotion2015-2016.

A Tous ceux qui m'ont transmis leurs connaissances.

MERIEM.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail,

A ma très chère maman qui a éclairé mon chemin et qui m'a encouragé et soutenue tout au Long de mes études, tu m'as comôfée avec ta tendresse et tes sacrifices.

A mon très cher père, en témoignage de l'affection et Te soutien que tu m'as offert depuis ma naissance.

Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour et mon profond respect à vous deux. Puisse Dieu, tout puissant, vous prêter Longue vie, santé et bonheur.

A mes sœurs et frères pour Leur humour et Leur aide précieuse,

Aux mes neveux Mohamed Nadir et Walid ainsi qu'à Boutayna, source de joie dans notre famille.

A Toute ma grande famille.

A ma binette Meriem et sa famille.

A Tous mes amis et mes collègues surtout les étudiants de M2 CPSN, Promotion2015-2016.

A Tous ceux qui m'ont transmis leurs connaissances.

ZAHRA.

ملخص

قمنا في هذا العمل بتحضير قاعدتين من قواعد شيف انطلاقا من الحمض 2-امينو-5- نيتروفينول بواسطة تفاعل هذا الاخير مع مجموعة من الألديهيدات. القواعد المحصل عليها خضعت لدراسة خصائصها الفيزيائية- الكيميائية بغية معرفة بنيتها الجزيئية من جهة. ومن جهة اخرى بغية استغلال و اعطاء قيم للقواعد المحضرة, تم تجريبيها من ناحية الفعالية المضادة للبكتيريا. النتائج العملية المتعلقة بالنشاط البيولوجي جد محفزة, وهذا ما يمكننا من القول ان هذه المنتجات فعالة بيولوجيا ويمكن ان يكون لها مستقبلا تطبيقات في مجالات أخرى.

الكلمات المفتاحية: 2-امينو-5-نيتروفينول, قواعد شيف , الامينوفينول, مضاد البكتيريا.

Résumé

Notre travail de mémoire a pour objectif la synthèse et la caractérisation spectroscopiques de deux bases de Schiff dérivés de 2-Amino-5Nitrophénol via la réaction de ce dernier avec une série d'aldéhyde. Les bases obtenues ont été caractérisées par les différentes méthodes physicochimiques pour connaitre leur structure moléculaire. On fait des tests, in vitro, en vue d'évaluer leur pouvoir anti bactérien. Les résultats des tests de l'activité biologique effectuée sur les molécules synthétisées sont très encourageants, donc on peut dire que ces produits sont biologiquement actifs et peuvent être utilisés ultérieurement dans d'autres applications.

Mots clés : Aminophénol, 2-Amino-5-Nitrophénol, Bases de Schiff, Antibactérien.

Abstract

Our working memory aims to the synthesis and spectroscopic characterization of two Schiff bases derived from an Aminophenol derivative which is 2-Amino-5Nitrophénol via the reaction of the latter with a series of aldehyde. The bases obtained were characterized by different physicochemical methods to know their molecular structure. We did tests, in vitro, to assess their anti bacterial power. The results of biological activity performed on the synthesized molecules are very encouraging, so we can say that these products are biologically active and can later be used in other applications.

Key words: Aminophenol, 2-Amino-5-Nitrophénol, Schiff bases, Antibacterial.

Liste des figures

Figure I.1 : Structure générale des bases de Schiff. R ₁ , R ₂ et R ₃ sont des groupements alkyles ou aryles.....	4
Figure I.2: Schéma général de synthèse d'une base de Schiff.....	4
Figure I.3 : Réaction de formation d'une base de schiff.....	5
Figure I.4 : Exemple de formation d'imine.....	6
Figure I.5 : Aldimine primaire.....	7
Figure I.6 : Aldimine secondaire.....	7
Figure I.7: Cétimine primaire.....	7
Figure I.8 : Cétimine secondaire.....	7
Figure I.9: Structure d'une base de Schiff.....	10
Figure I.10: Structures bases de Schiff symétriques.....	10
Figure I.11: Exemple d'une base de Schiff monodentate.....	11
Figure I.12: Complexe de Pd à base de Schiff monodentate.....	11
Figure I.13 : Exemples de bases de Schiff bidentates.....	11
Figure I.14: Exemple de base Schiff bidentate NN donneurs (a, b : conformes).....	12
Figure I.15: Exemple de base de Schiff bidentate NO donneurs.....	12
Figure I.16: Base de Schiff tridentate (ONO donneurs).....	12
Figure II.1 : Structure de 2-Aminophénol.....	17
Figure II.2 : 3-Aminophél.....	17
Figure II.3 : 4-Aminophénol.....	18
Figure III.1 : Schéma de synthèse de base de schiff.....	31
Figure III.2 : Schéma de synthèse de PN ^o 1(1-[Hydroxy-4nitro-phénylimino) methyl]4-methyl-naphthalen-2ol).....	31
Figure III.3 : Schéma de synthèse de PN ^o 2 (2-Methyleneamino-5-Nitro-phénol).....	32
Figure III.4 : Image photographique de montage de l'une des synthèses qu'on a effectuées.....	32

Figure III.5 : Image photographique de l'étape de l'isolation (élimination du solvant) dans la rotavapeur.....	32
Figure III.6: le banc de kofler.....	34
Figure III.7: Spectrophotomètre UV-2005.....	36
Figure III.8: le spectrophotomètre IR.....	36
Figure III.9 : Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de Pétri.....	39
Figure IV.1 : Réaction de la synthèse de PN°1.....	42
Figure IV.2 : Réaction de la synthèse de PN°2.....	43
Figure IV.3. Mécanisme réactionnelle.....	45
Figure IV.4 : Spectre UV-vis, produit de départ : PD.....	48
Figure IV.5: Spectre UV-vis, Produit synthétisé : PN°1.....	48
Figure IV.6 : Spectre UV-vis, Produit synthétisé : PN°2.....	48
Figure IV.7: Spectre IR, PD.....	50
Figure IV.8: Spectre IR, PN°1.....	50
Figure IV.9 : Spectre IR, PN°2.....	51
Figure IV.10 : L'effet des produits Synthétisés sur <i>Escherichia coli</i>	54
Figure IV.11 : L'effet des produits Synthétisés sur <i>Staphylococcus aureus</i>	55

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Solubilité des aminophénols.....	16
Tableau II.2 : Les propriétés générales des aminophénols.....	16
Tableau II.3 : Les sels des aminophénols.....	18
Tableau III.1 : Les micro-organismes utilisés et leur lieu d'obtention.....	37
Tableau III.2 : listes des solvants utilisés et leurs propriétés.....	38
Tableau III.3 : Listes des Matériels et leurs rôles.....	38
Tableau III.4 : représentation des différentes concentrations des dilutions.....	41
Tableau IV.1 : Les caractéristiques physiques de produits obtenus.....	43
Tableau IV.2 : Les rapports frontaux des produits finaux après purification sur la colonne..	44
Tableau IV.3 : Les masses, le rendement et des composés synthétisés.....	45
Tableau IV.4 : Point de fusion des produits synthétisés et celle de PD.....	46
Tableau IV.5 : Solubilité des produits synthétisés et celle du PD.....	46
Tableau IV.6 : Absorbances et longueurs d'ondes des produits synthétisés.....	47
Tableau IV.7 : Attribution des bandes d'absorption des produits synthétisés à partir de 2-amino-5-nitrophénol (le produit départ).....	51
Tableau IV.8. : Diamètre et le pourcentage d'inhibition de souche bactérienne (<i>Escherichia coli</i>) vis-à-vis les deux bases de Schiff et produit de départ.....	53
Tableau IV.9: Diamètre et le pourcentage d'inhibition des souches bactériennes (<i>Staphylococcus aureus</i>) vis-à-vis les deux bases de Schiff et produit de départ.....	54
Tableau IV.10 : Aromatogramme des deux produits synthétisés et PD.....	56

Liste des abréviations

BS.s : Bases de Schiff synthétisés

CCM : chromatographie sur couche mince

DMSO : Diméthyle sulfoxyde

HCl : Acide chlorhydrique

IR : Spectroscopie infrarouge

PD : produit de départ (2-Amino-5Nitrophénol).

PN°1: (1-[Hydroxy-4nitro-phénylimino) methyl]4-methyl-naphthalen-2ol)

PN°2 : (2-Methyleneamino-5-Nitro-phénol)

RMN : Résonance magnétique nucléaire

UV-Vis : Ultrat-violet visible

Table de matières

Introduction générale	1
------------------------------------	---

Chapitre I: Bases de Schiff

I.1. Introduction.....	3
I.2. Généralités sur les bases de Schiff.....	3
I.2.1. Définition	3
I.2.2. Protocole générale de synthèse d'une base de Schiff.....	4
I.2.3. Mécanisme réactionnel de synthèse de bases de Schiff.....	4
I.2.4. Classification des bases de Schiff	6
I.2.5. Caractérisation des bases de Schiff	8
I.2.6. Utilisation des bases de Schiff	8
I.2.6.1. En catalyse.....	8
I.2.6.2. En biologie.....	8
I.2.6.3. En polymère.....	9
I.2.6.4. En magnétisme.....	9
I.3. Généralités sur ligand base de Schiff.....	9
I.3.1. Ligands bases de Schiff.....	9
I.3.2. Classification des ligands (bases de Schiff).....	10
I.3.2.1. Base de Schiff monodentate	10
I.3.2.2. Base de Schiff bidentate	11
I.3.2.3. Base de Schiff tridentée	12
I.3.2.4. Base de Schiff tétradentate.....	13
I.4. Méthodes de la synthèse de tels composés à base de Schiff.....	13

I.4.1. Obtention et structure moléculaire	13
I. 5. Intérêt thérapeutique des bases de Schiff.....	13
I.7. Conclusion.....	14

Chapitre II: Aminophénols

II.1. Introduction.....	15
II.2. Propriétés physiques.....	15
II.2.1. 2-Aminophénols.....	17
II.2.2. 3-Aminophénols.....	17
II.2.3. 4-Aminophénols	17
II.3. Propriétés chimiques.....	19
II.3.1. Alkylation.....	19
II.3.2. Acylation.....	19
II.3.3. Formation du sel de diazonium.....	20
II.3.4. Cyclisation.....	20
II.3.5. Réactions de condensation.....	20
II.3.6. Réactions de l'Anneau Benzène.....	21
II.4. Fabrication et transformation.....	21
II.4.1. Procédure de réduction du fer.....	21
II.4.2. Substitution des divers groupes d'amino ou un groupe hydroxyle.....	22
II.5. Méthodes analytiques et d'essai, stockage.....	23
II.6. Facteurs de sente et de sécurité.....	24
II.7. Utilisation.....	25

II.8 .Dérivés.....	26
II.8.1. Dérivés de 2-Aminophénol.....	26
II.8.1.1. 2-amino-4-nitrophenol.....	26
II.8.1.2. 2-Amino-5Nitrophénol.....	26
II.9. Conclusion.....	27

Chapitre III : Méthodes et techniques expérimentales

III.1. Introduction.....	28
III.2.Objectif.....	28
III.3. Appareillage.....	28
Partie I : Synthèse et la caractérisation.....	29
III.4. Réactifs et solvants utilisés dans la synthèse.....	29
III.4.1.Réactifs Utilisés et leurs propriétés.....	29
III.4.2. Solvants utilisés et leurs propriétés.....	30
III.5. Protocole générale de synthèse d'une base de Schiff.....	30
III.6.Protocol expérimental.....	31
III.7. Montage expérimental.....	32
III.8.Méthodes d'analyse.....	33
III.8.1. Chromatographie sur couche mince (CCM).....	33
III.9. Appareils d'analyse.....	34
III.9.1.Mesure de point de fusion.....	34
III.10. Appareils d'analyse spectroscopiques.....	35
III.10.1.Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible.....	35
III.10.2. Spectroscopie infrarouge.....	36

Partie II : Evaluation de l'activité anti bactérienne.....	37
III.11.Souches bactériennes.....	37
III.12. Solvants, réactifs et matériels utilisés dans l'activité antibactérienne des bases de Schiff.....	38
III.13 : Evaluation de l'activité antibactérienne.....	38
III.13.1.Méthode d'étude sur un milieu solide.....	38
III.13.2 Préparation des disques de papier.....	39
III.13.3 Préparation de milieu de culture.....	40
III.13.4 Préparation de la suspension microbienne.....	40
III.13.5 Préparation de l'inoculum.....	40
III.13.6 Concentrations utilisées pour les produits testés.....	40

Chapitre IV : Résultats et discussions

IV.1. Introduction.....	42
IV.2. Synthèse des produits désirés.....	42
IV.2.1. Synthèse de PN°1(1-[Hydroxy-4nitro-phénylimino) methyl]4-methyl-naphthalen-2ol).....	42
IV.2.2. Synthèse de PN°2 (2-Methyleneamino-5-Nitro-phénol).....	43
IV.3. Isolation des produits.....	43
IV.4. Purification.....	43
IV.4.1. Analyse par CCM.....	43
IV.5. Dénomination des produits obtenus.....	44
IV.6. Mécanisme réactionnelle.....	45
IV.7. Rendement des produits.....	45

IV.8. Point de fusion des produits obtenus.....	46
IV.9. Solubilité des produits obtenus.....	46
IV.10. Caractérisation des produits par les méthodes spectroscopiques.....	47
IV.10.1. Spectrophotométrie Ultraviolet-visible.....	47
IV.10.2. Spectroscopie infrarouge.....	49
IV.11. Evaluation de l'activité antibactérienne.....	52
IV.11.1. Tests des produits sur la souche bactérienne Escherichia coli.....	53
IV.11.2 : Tests des produits sur Staphylococcus Aureus	54
IV.12. Conclusion.....	57
Conclusion générale.....	58

Introduction générale

Les bases de Schiff se définissent comme étant des produits chimiques comportant un ou plusieurs groupements imines ($-C=N$). Ils sont largement utilisés en médecine pour le traitement de plusieurs maladies et en industrie, dans la lutte contre la corrosion par exemple.

C'est en 1864 que la première synthèse des composés iminiques fut réalisée par Schiff [1]. C'est ainsi que ces composés ont pris ensuite son nom (bases de Schiff). Une base de Schiff est définie comme étant le produit d'une réaction d'amine primaire avec une cétone ou un aldéhyde. Un grand nombre de ligands bases de Schiff a été étudié à cause de l'importance des propriétés de ces composés notamment en chimie de coordination [2], en analyse et en catalyse [3]. Cette importance est essentiellement imputable à la facilité de synthèse de ces composés ainsi que de leur versatilité structurale.

Les succès de la thérapeutique moderne, sont les conséquences de nombreuses recherches dans le domaine des bases de Schiff, ces dernières ont été développées dans les domaines de synthèse, d'analyse et de contrôle des produits pharmaceutiques.

L'application des méthodes d'analyses chimiques était indispensable pour l'isolement, la purification et l'identification des éléments constitutifs des molécules médicamenteuses entre autres les antibiotiques [4].

Dans les dernières années, les chercheurs se sont intéressés à la préparation des bases de Schiff par différentes méthodes, et ce pour les différences de réactivités médicale, biologique, et autre qu'elles présente. Elles utilisent des antibiotiques, antibactérienne, anticancéreux, anti tumeurs, anti tuberculose et plusieurs maladies incurables.

Le but principal de ce travail de mémoire est la synthèse des bases de Schiff à partir des (2-hydroxy naphthaldehyde, formaldéhyde) et le 2-Amino-5-nitrophénol, puis l'étude de l'effet biologique sur des différentes bactéries.

Notre travail est réparti en quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une présentation bibliographique sur les bases de Schiff.
- Le second chapitre porte sur les aminophénols, leurs propriétés physico-chimiques, les méthodes de formation, ...etc..

- La description du protocole expérimental est présentée dans le troisième chapitre qui comprend deux parties :

La première partie sur la synthèse et la caractérisation, la deuxième sur l'étude de l'activité anti bactérienne.

- Le dernier chapitre est réservé à l'interprétation et la discussion des différents résultats obtenus.

Enfin, ce mémoire est clôturé par une conclusion générale.

Chapitre I:

Les bases de Schiff

I.1. Introduction

Les complexes bases de Schiff ont pu acquérir une importance particulière dans le domaine de la chimie de coordination [5] à cause de leurs différentes possibilités d'applications dans plusieurs domaines telles que la catalyse homogène, hétérogène, l'analytique [6], l'activité biologique comme agents antibactériens et antifongiques [7] et dans des larges domaines de magnétisme [8]. Cette importance est essentiellement imputable à la facilité de synthèse de ces composés ainsi que de leur versatilité structurale.

Ces complexes bases de Schiff ont été connus depuis 1869 et même avant la préparation générale des ligands bases de Schiff eux-mêmes [9], et furent ensuite étudiés systématiquement dans les années 1930 par Pfeiffer et Coll [10]. Y compris les premiers cas de composés chiraux susceptibles de se présenter sous forme de mélanges racémiques.

I.2. Généralités sur les bases de Schiff

C'est en 1864 que la première synthèse des composés iminiques fut réalisée par Schiff. C'est ainsi que ces composés ont pris ensuite son nom (bases de Schiff) [11].

Elles sont des ligands largement exploités en chimie médicale et chimie de coordination, et ce revient à la simplicité de leurs préparation, la diversité de leurs application par le biais de la stabilité relative de leurs complexes avec la majorité des métaux de transition, ces ligands présentent des intérêts potentiels très variées pour un grand nombre de domaines interdisciplinaires [12].

I.2.1. Définition

Une base de Schiff est définie comme étant le produit d'une réaction d'amine primaire avec une cétone ou un aldéhyde [13]. Les bases de Schiff au sens large ont une formule générale de type $RCH=NR'$, dont les radicaux R_1 , R_2 et R_3 peuvent être des groupements alkyles, cyclo-alkyles ou des noyaux aromatiques. Le plus souvent, R_1 ou R_2 est un atome d'hydrogène [14].

Le groupement imine $C=N$ est lié à travers l'atome d'azote à un groupement aryle ou alkyle et non pas à un hydrogène : ce sont les imines secondaires (figure I.1) [15].

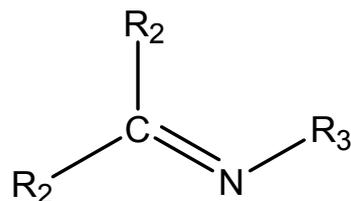


Figure I.1 : Structure générale des bases de Schiff. R_1 , R_2 et R_3 sont des groupements alkyles ou aryles.

I.2.2. Protocole générale de synthèse d'une base de Schiff

Une base de Schiff est le produit de la réaction entre une amine primaire et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau selon (la figure I.2) [16].

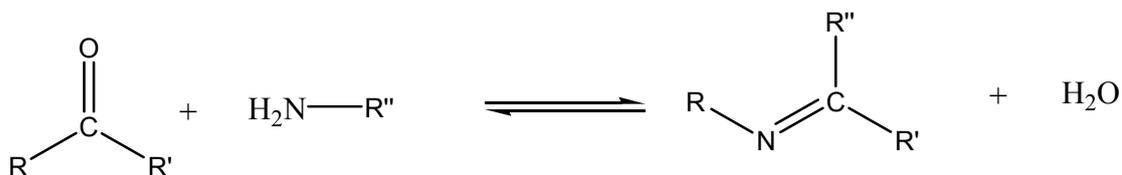


Figure I.2: Schéma général de synthèse d'une base de Schiff [17].

Les bases de Schiff contenant des substituants aromatiques sont généralement plus stables que ceux ne contenant que des substituants aliphatiques (alkyles ou cycloalkyles) et cela pour des raisons de la délocalisation du système π . Cependant la basicité des bases de Schiff aliphatiques est largement supérieures à celle des bases de Schiff aromatiques, mais elles se prêtent facilement au phénomène d'hydrolyse et se dégradent donc rapidement en milieu aqueux par l'effet de la réaction inverse donnant les réactifs de départ [18].

I.2.3. Mécanisme réactionnel de synthèse de bases de Schiff

1. Le produit obtenu suivant la séquence réactionnelle ci-dessous, renferme une fonction iminique :

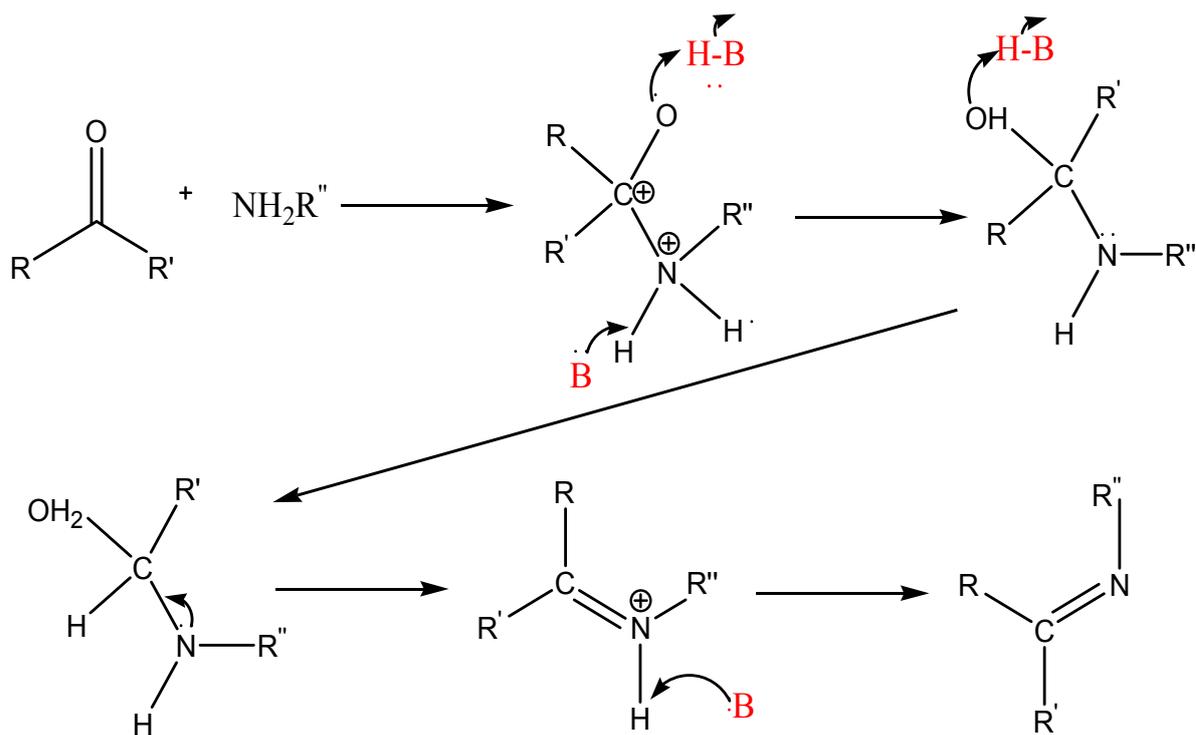


Figure I.3 : Réaction de formation d'une base de Schiff [19].

La réaction de synthèse des bases de Schiff est souvent caractérisée par la présence des molécules d'eau qui pourraient conduire à une réaction réversible (hydrolyse). Cette réaction est réalisée habituellement dans un milieu alcoolique ou parfois à reflux [20].

- On note que dans cette réaction, l'élimination de l'eau est nécessaire pour pouvoir déplacer l'équilibre vers la formation de la fonction iminiques ; qui est la base de Schiff.

La mobilité des hydrogènes liés à l'azote permet également des condensations avec les aldéhydes aliphatiques : il se forme des imines stables « les bases de Schiff » [21].

Cette réaction s'appelle l'addition nucléophile des amines sur les aldéhydes ou cétones, où au cours de la première étape, le carbonyle est protoné (catalyse acide). Analysons la réaction du propanal sur l'ammonium. Comme exemple :

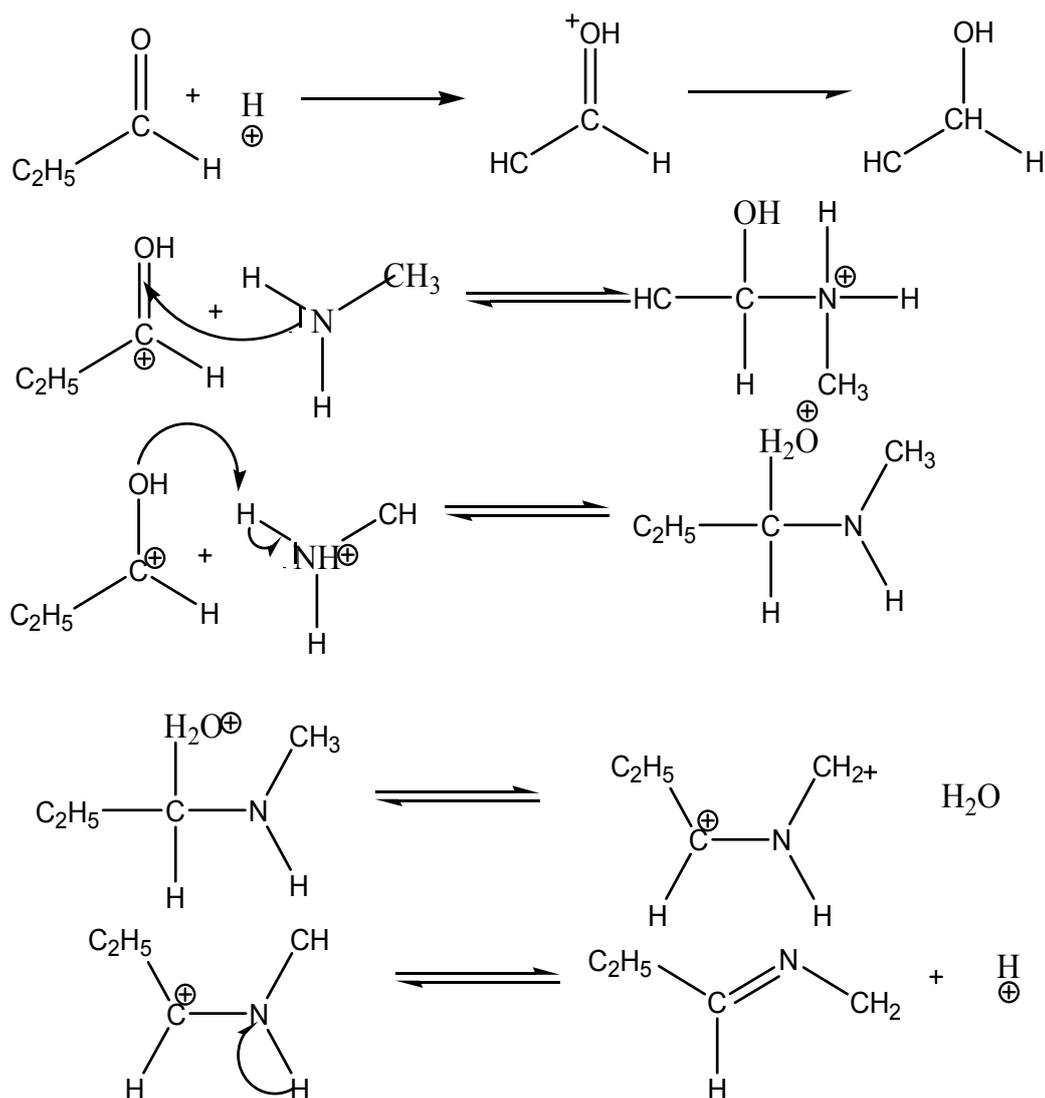
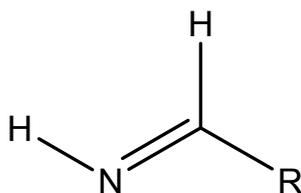
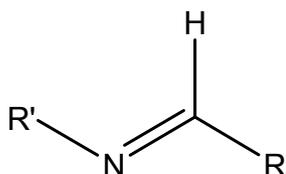


Figure I.4 : Exemple de formation d'imine.

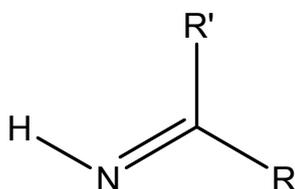
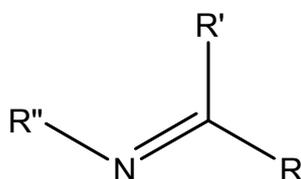
I.2.4. Classification des bases de Schiff

Les imines sont des analogues des composés carbonylés (aldéhydes et cétones), on peut les classer comme suit :

Aldimine : est une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote porte un groupe alkyle et un atome d'hydrogène. Lorsque l'atome d'azote est lié à un atome d'hydrogène ou un groupe hydrocarbyle, on l'appelle respectivement « aldimine primaire » ou « aldimine secondaire » [22].

**Figure I.5 :** Aldimine primaire**Figure I.6 :** Aldimine secondaire

Cétimine : une imine dans laquelle le carbone lié à l'azote est attaché à deux groupes Alkyles est appelée « cétimine ». De même, en fonction de la nature du substituant de N, on l'appellera « cétimine primaire » ou « cétimine secondaire » [23].

**Figure I.7 :** Cétimine primaire**Figure I.8 :** Cétimine secondaire

I.2.5. Caractérisation des bases de Schiff

Les fréquences de vibration du groupe azométhine (C=N) des ligands des bases de Schiff sont comprises entre 1603 –1680 cm^{-1} selon la nature des différentes substitutions sur les atomes du carbone et d'azote. Cette propriété fait de la spectroscopie infrarouge une technique de choix pour l'identification de ce groupement fonctionnel.

La RMN du proton H1 est aussi un moyen puissant pour l'élucidation des caractéristiques structurales des (BS.s) en solution, particulièrement pour l'étude des tautomerismes ceto-enolique et thione-thiolique.

L'UV-Vis des composés contenant un chromophore non-conjugué sont caractérisés par des spectres de transition de type $n-\pi^*$ dans l'intervalle 235 –272 nm [23].

I.2.6. Utilisation des bases de Schiff

L'importance des bases de Schiff réside dans leur utilisation comme antibactérienne, antifongique, anti tuberculose, anticancéreuses et anti tumeurs, ainsi que leurs capacités de capturer des ions métalliques. Les bases de Schiff jouent un rôle important dans la chimie analytique et industrielle, comme elles ont l'habitude de résister à la corrosion des métaux [24].

I.2.6.1. En catalyse

Les bases de Schiff ou leurs complexes avec des métaux sont employées dans plusieurs types de réactions, on cite par exemple: des réactions d'époxydation, d'hydrolyse et des réactions de décomposition. Des complexes de Co(II) avec la base de Schiff sont utilisés dans l'époxydation d'oléfines. Certains complexes de cuivre, attachés à des acides aminés, augmentent le taux d'hydrolyse (de 10 à 50 fois) plus que l'ion de cuivre (II) seul. [25]

I.2.6.2. En biologie

Ils possèdent plusieurs applications, parmi lesquelles, leur application comme antimicrobien; les bases de Schiff d'acide aminé et leurs complexes avec Le Co et Fe montrent une activité bactériostatique vers *B. Sublitis*, *E. Coli* et *S. Aureus*. Cependant, les complexes de Zn(II), Cd(II), Ni(II) et Cu(II) avec les bases de Schiff composés du furfural, semi-carbazide et avec la diamine furfuralidene montrent une activité

antibactérienne. D'autres applications biologiques peuvent être citées: antifongique, antiviral, insecticide, anti-inflammatoires, anti-tumeur et cytotoxique. [26]

I.2.6.3. En polymère

Ils sont utilisés notamment dans la dégradation de résines (gomme) naturelle, comme initiateur d'émulsion polymérique et la copolymérisation des monomères de diényle et vinyle.

I.2.6.4. En magnétisme

Ils sont utilisés comme aimants moléculaires (de tailles étendues) ou molécules à haut spin (de tailles nanométriques). [27] G. Leniec et al ont déterminé des interactions antiferromagnétiques fortes entre les complexes de Gd(III) et la diminution de moment magnétique avec la diminution de la température. [28]

I.3. Généralités sur ligand base de Schiff

Les années récentes ont témoigné d'une grande quantité d'intérêt pour la synthèse et la caractérisation des complexes qui contiennent des bases de Schiff comme ligands due à leurs applications comme catalyseurs pour beaucoup de réactions [29]. Un ligand est un atome, ion ou une molécule associé à l'atome central dans un complexe. Les ligands peuvent être constitués d'un seul atome tels que les halogénures, des molécules neutres comme l'eau et l'ammoniac ou des molécules complexes neutres ou chargées (organiques ou inorganiques) et sont généralement des donneurs d'électrons, donc des bases. On appelle coordina uni-denté, un coordina fixé en un seul point à l'ion métallique. Les molécules ou les ions possédant deux ou plusieurs atomes donneurs sont susceptibles de former deux, trois, quatre liaisons de coordination; de tels ligands sont alors bidentés, tridentés, tétradentés et plus généralement multi-dentés [30].

I.3.1. Ligands bases de Schiff

Une base de Schiff est un type de composés chimiques contenant une double liaison carbone-azote en tant que groupe fonctionnel, où l'atome d'azote s'est relié au groupe aryle mais pas à l'hydrogène. La base de Schiff est synonyme d'azométhine. Ces composés ont été nommés par Hugo Schiff et ont la structure générale suivante (Figure I.10) [31]:

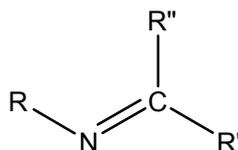
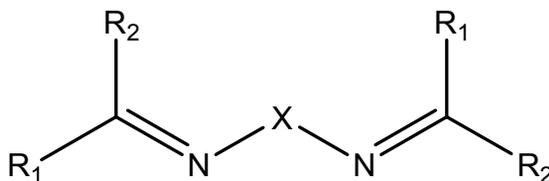


Figure I.9: Structure d'une base de Schiff.

Le R est un groupe alkyle ou phénylique ce qui rend la base de Schiff une imine stable. Ce genre de ligands peut se coordonner avec des ions métalliques par l'azote de l'imine et un différent, habituellement liés à l'aldéhyde. Les bases de Schiff, plus précisément symétriques, ont la structure suivante (Figure I.11) qui contient beaucoup de groupes fonctionnels capables de changer selon le but exigé [32].



Ou R' = H ou groupe alkyle

R₂ = phényle ou substitué phénylique, X = groupe alkylique ou arylique

Figure I.10: Structures bases de Schiff symétriques.

I.3.2. Classification des ligands (bases de Schiff)

A la base de nombreux sites de coordination, on peut classer les ligands, bases de Schiff, selon plusieurs structures: mono, bi, tri, tétra, penta, hexa et heptadentate comme suit:

I.3.2.1. Base de Schiff monodentate

C'est une molécule qui possède un seul site de fixation à l'atome métallique, elle cède au métal central un doublet non liant avec création d'une liaison [33]. Cette base est illustrée par l'exemple qui suit à savoir la réaction de la méthyl-amine avec le benzaldéhyde suivie par une déshydratation:

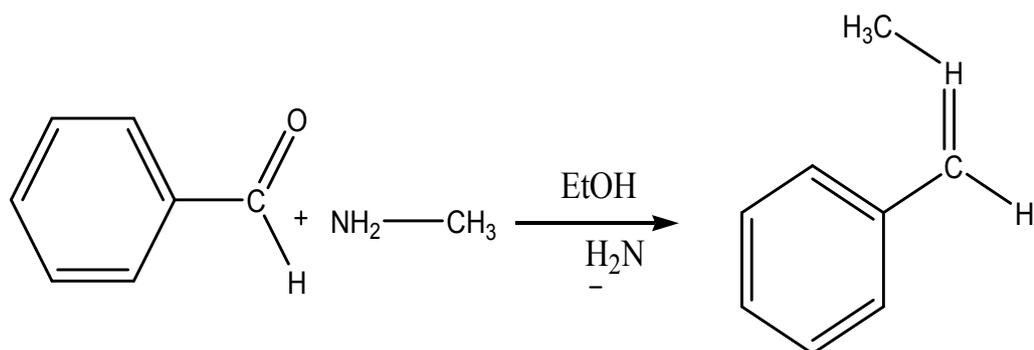


Figure I.11: Exemple d'une base de Schiff monodentate.

Signalons toutefois que dans ce type de ligands, la présence d'un seul atome d'azote (N) comme donneur d'électron ne peut stabiliser le complexe [34], bien que Kuzmina et coll [35] aient pu former, avec les ligands illustrés, un complexe de palladium stabilisé par l'interaction : Pd... .H.

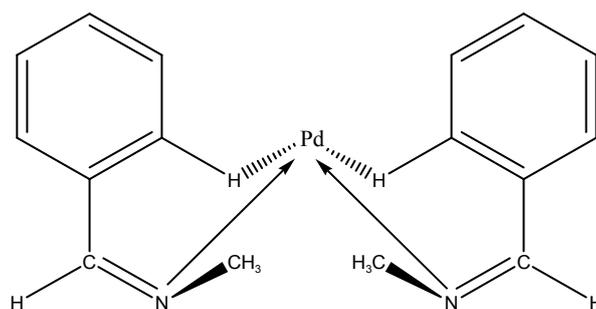


Figure I.12: Complexe de Pd à base de Schiff monodentate.

I.3.2.2. Base de Schiff bidentate

Ce genre de base de Schiff peut exister sous forme de plusieurs types. Les bidentates peuvent être O, O ou bien N, N tels que les composés suivants :

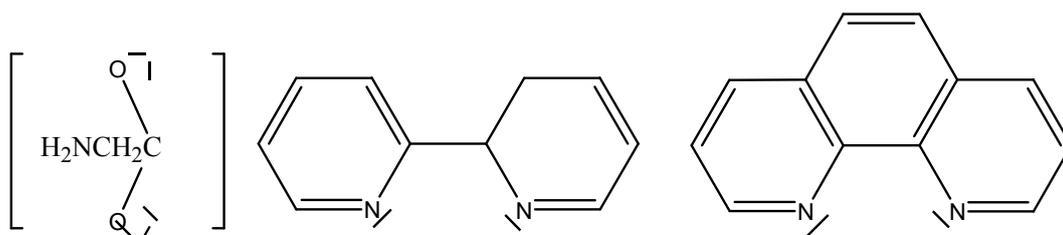


Figure I.13 : Exemples de bases de Schiff bidentates.

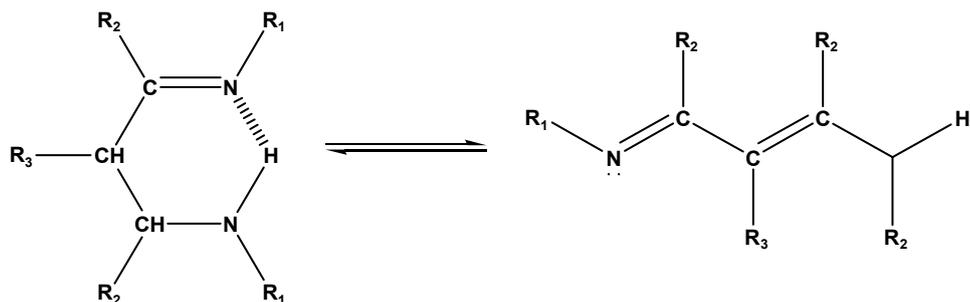


Figure I.14: Exemple de base Schiff bidentate NN donneurs (a, b : conformes).

De plus, on peut trouver des ligands bases de Schiff contenant des sites N, O donneurs:

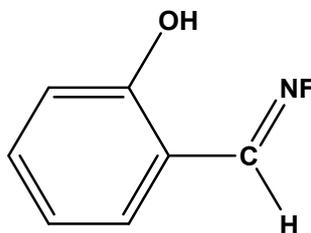


Figure I.15: Exemple de base de Schiff bidentate NO donneurs.

I.3.2.3. Base de Schiff tridentée

L'utilisation des ligands tri dentâtes dans la chimie de coordination fournit un moyen

facile pour stabiliser les métaux de transition et les éléments donneurs qui profitent de l'effet chélate [36]. i.e. les ligands tri dentâtes qui ont un site (ONO) donneur réagissent avec les métaux de transition pour donner des hétérocycles stables [37].

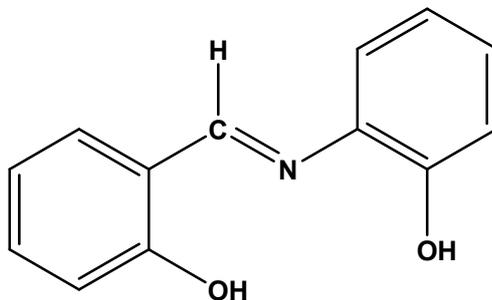


Figure I.16: Base de Schiff tridentée (ONO donneurs).

I.3.2.4. Base de Schiff tétradentate

Les bases de Schiff tétradentates sont les plus étudiées en vue de l'obtention des complexes car elles présentent une grande habilité à coordonner les ions métalliques, et les complexes ainsi formés s'avèrent être stabilisé par leur structures relatives. Un grand nombre de ces bases de Schiff dérive de l'acétophénone, de salicylaldéhyde ou autres composés apparentés [38].

I.4. Méthodes de la synthèse de tels composés à base de Schiff

I.4.1. Obtention et structure moléculaire

Les bases de Schiff sont obtenues par simple réaction entre une amine et un aldéhyde. Elles furent parmi les premiers dérivés connus dans le domaine de synthèse organique. Dans le milieu biologique, la formation des bases de Schiff est aussi très facile si l'on considère la très grande réactivité des groupements aldéhydes et la multitude de fonctions aminées disponibles. Bases de Schiff représentent une contribution importante dans le domaine de la organique et en particulier hétérocycliques, et le problème de leur structure est à chaque fois une question particulière pour certains cas spécifiques (cas des dérivés du salicylaldéhyde, dont le groupement hydroxy (*OH*) est en ortho (*o*) par rapport au groupement aldéhyde). En effet, elles pourraient théoriquement exister sous des formes tautomères différentes. En principe, la base de Schiff, existe sous deux formes tautomères: formes aldéhydique (*Imine*), et quinone-méthinique (*enamine*), et il convient d'ajouter que la forme quinone-méthinique peut se trouver sous forme de deux isomères géométriques autour de la double liaison. [39].

I. 5. Intérêt thérapeutique des bases de Schiff

Les bases de Schiff sont des composés importants en raison de leur large éventail d'activités biologiques et leur application industrielle. C'est ainsi que la chimie des bases de Schiff a connu une attention particulière, inhérente à la mise en évidence des différentes applications de plusieurs dérivés imines dans divers domaines. En effet, les bases de Schiff ont des propriétés anti-tumorales antimicrobiennes, antituberculeuses, antimalariales, et antibactériennes. Ils ont aussi des activités anti-VIH et antagonistes calciques. En effet, les groupes imines ou azométhines sont présents dans différents produits naturels, composés

dérivés d'un produit naturel, et composé non-naturel. Le groupe imine présent dans ces composés a été démontré d'être indispensable à leurs activités biologiques [40].

Conclusion

L'étude des composés bases de Schiff (*imines*) a connu un essor considérable durant les trois dernières décennies, suite à la mise en évidence de leurs diverses applications dans plusieurs domaines, et à la mise en évidence de leurs activités pharmacologiques. De même ils se sont avérés d'excellents agents antimicrobiens et antiviraux qui conduisant plusieurs chercheurs à entreprendre des recherches dans ce domaine. Les modifications structurales de ces substances ont permis de mettre au point des produits de plus en plus actifs. D'un autre côté. Certaines bases de Schiff portant des groupes aryle ou un résidu hétérocyclique, et possédant d'excellentes activités biologiques. Ainsi, Il nous a donc paru intéressant de poursuivre les recherches dans ce domaine en examinant la synthèse de nouveaux dérivés bases de Schiff. Alors, Les bases de Schiff ont été largement explorées pour des applications industrielles.

Toutefois, l'activité biologique des composés bases de Schiff mérite une étude plus approfondie. Bien que la recherche sur ce sujet soit à son début, un certain nombre de rapports de divulgué les effets des bases de Schiff sur les agents pathogènes d'intérêt clinique ont été récemment augmentés. Les composés, base de Schiff ont été révélés comme des pistes prometteuses pour la conception d'agents antimicrobiens plus efficace. Les progrès dans ce domaine, demande une analyse des relations structure-activité des bases de Schiff, ainsi que le mécanisme d'action de ces composés.

Chapitre II:

Les Aminophénols

II.1. Introduction

Les Aminophénols et leurs dérivés sont d'une importance commerciale, à la fois dans leur propre droit et comme intermédiaires dans les industries photographiques, pharmaceutiques et colorants chimiques. Ils sont amphotères et peuvent se comporter soit comme acides faibles ou des bases faibles, mais le caractère fondamental prédomine habituellement. 3-aminophénol est relativement stable à l'air à la différence de 2-amino phénol et du 4-aminophénol, qui subissent aisément une oxydation à des produits colorés. Les premiers sont généralement convertis en leurs sels d'acides, tandis que les 4-amino phénol sont habituellement formulé avec de faibles concentrations d'antioxydants qui agissent comme inhibiteurs de l'oxydation indésirable.

II.2. Propriétés physiques

Les aminophénols simples existent sous trois formes isométriques en fonction des positions relatives des groupes amino et hydroxyle dans le noyau benzénique. A température ambiante, ce sont des composés cristallins solides. Dans le passé, les matériaux de qualité commerciale étaient généralement impure et colorée en raison de la contamination par des produits d'oxydation, mais maintenant pratiquement incolore et de grande pureté des qualités commerciale disponibles. Le cloisonnement des aminophénols entre les systèmes solvants aqueux organiques a été étudié ; 2-Aminophénol se comporte anormalement en raison d'une liaison d'hydrogène intramoléculaire [44].

Les solubilités de ces composés dans des solvants courants de polarités (constantes diélectriques différentes) sont données dans le tableau II.01 et les caractéristiques spectrales dans le tableau II.02 [45]. Dans tous les isomères solutions acides présentent la fluorescence. 4-aminophénol présente deux bandes; une à 300 nm commun à tous les isomères, et le second à 370 nm, attribuée à l'existence d'une espèce ionique aqueux supplémentaire. Fluorescence existe aussi en solution neutre, mais est abolies à des valeurs de pH élevé.

Tableau II.01 : Solubilité des aminophénols [46].

Solvant	2-Aminophénol	3-Aminophénol	4-Aminophénol
Benzène	SS	SS	IS
Toluène	SS	SS	SS
Acétonitrile	TS	TS	S
Ether d'éthyle	S	TS	SS
Chloroforme	SS	SS	IS
Acétate d'éthyle	TS	TS	S
Acétone	TS	TS	S
Ethanol	S	TS	SS
Diméthyle sulfoxide	TS	TS	TS
Eau Chaude	S	TS	S
Eau Froide	SS	S	SS

IS : insoluble ; SS : semi solubles ; S : solubles ; TS : très solubles.

Tableau II.2 : Les propriétés générales des aminophénols [47].

Propriétés	2-Aminophénols	3-Aminophénols	4-Aminophénols
Nom Alternative	2-hydroxy-aniline 2-Amino-1Hydroxy- Benzene	3-hydroxyaniline 3-amino-1-hydroxy- Benzene	4-hydroxyaniline 4-hydroxy-1- aminobenzene
Formule moléculaire	C ₆ H ₇ NO	C ₆ H ₇ NO	C ₆ H ₇ NO
Poid moléculaire	109.13	109.13	109.13
Point de fusion	174	122-123	189-190
$\Delta H_f, \text{kJ/mol}$	-191±0.9	-191±1.0	-190±0.9

II.2.1. 2-Aminophénols

2-aminophénol forme orthorhombiques blanc, aiguilles bipyramidales quand cristallisé dans l'eau ou le benzène, qui facilement devenir jaune-brun sur l'exposition à l'air et la lumière. Les cristaux ont huit molécules dans la cellule élémentaire et une masse volumique de $1,328\text{g/cm}^3$.

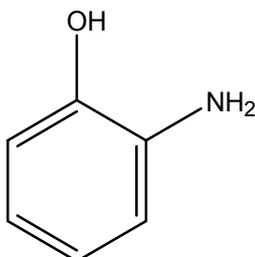


Figure II.1 : Structure de 2-Aminophénol

II.2.2. 3-Aminophénols

3-aminophénol forme de prismes blancs lorsque cristallisé dans l'eau ou le toluène. Les cristaux orthorhombiques ont une unité tétramoléculaire et une densité de $1,19\text{g/cm}^3$.

(Voir les tableaux 2et3).

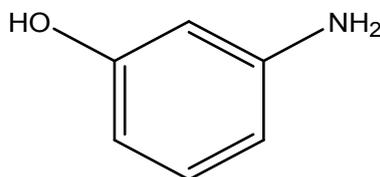


Figure II.2 : 3-Aminophél

II.2.3. 4-Aminophénols

4-aminophénol forme des plaques blanches quand cristallisé dans l'eau. La base est difficile à maintenir dans l'état libre et se dégrade rapidement sous l'influence de l'air à des produits d'oxydation rose-violet. Les cristaux existent sous deux formes. La forme (de l'alcool, l'eau ou l'acétate d'éthyle) est le plus stable et a structure pyramidale orthorhombique contenant quatre molécules par cellule unitaire. Il a une densité de $1,290\text{g/cm}^3$ [48].

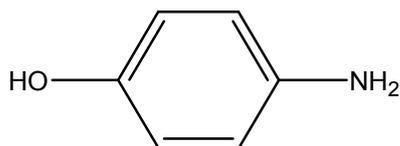


Figure II.3 : 4-Aminophénol

Tableau II.3: Les sels des aminophénols.

Sel	2-Aminophénol	3-Aminophénol	4-Aminophénol
Hydrochloride			
Numéro de case d'enregistrement	[51-19-4]	[51-81-0]	[51-78-5]
Point de fusion °C	207	224	306
Forme cristalline	Aiguilles	Prismes	Prismes
Hydroxyde d'iode			
Numéro de case d'enregistrement			[33576-76-0]
Point de fusion °C		209	
Forme cristalline		Prismes	
Oxalate			
Point de fusion °C	167.5	275	188
Acétate			
Numéro de case d'enregistrement	[97777-54-3]	[97777-55-4]	[138716-68-6]
Point de fusion °C	150		183
Chloro Acétate			
Point de fusion			148
Forme cristalline			Aiguilles
Sulfate			
Numéro de case d'enregistrement		[66671-80-5]	[54646-39-8]
Point de fusion °C		152	
Forme cristalline		Plane ou aiguilles	
Hydrosulfate			
Numéro de case d'enregistrement		[40712-56-9]	[15658-52-3]
Point de fusion °C			272
Forme cristalline			Aiguilles

II.3. Propriétés chimiques

L'acidité de la fonction hydroxyle dans les aminophénols est enfoncée par la présence d'un groupe amino sur le noyau benzénique ; ce phénomène est plus prononcé avec le 4-amino-phénol. Les aminophénols sont de véritables ampholytes, sans structure de zwitterion; par conséquent, ils existent soit sous forme de molécules neutres, ou comme les cations ammonium, ou des ions phénolate, en fonction de la valeur du pH de la solution.

Le groupe amino se comporte comme une base faible, ce qui donne des sels avec des acides minéraux et organiques. Les aminophénols sont des réactifs chimiques, des réactions impliquant à la fois subissant le groupe amino aromatique et le groupement hydroxyle phénolique. Aminophénol subit une série de réactions de cyclisation.

Les réactions importantes incluent l'alkylation, l'acylation, la formation du sel de diazonium, des réactions de cyclisation, des réactions de condensation et des réactions du cycle benzénique [49].

II.3.1. Alkylation

Tous les mono-di- et Tri-méthyl amino- phénols possibles sont connus. N-mono-alkylation se produit lorsque l'aminophénol est chauffé avec l'halogénure d'alkyle approprié ou avec un alcool et du nickel de Raney; des résultats égaux ou encore meilleurs peuvent être obtenus en utilisant des aldéhydes ou des cétones en place de l'alcool. L'alkylation spécifique du groupe hydroxyle pour former méthoxy-anilines (Anisidines) ou éthoxy-anilines (phonéticiens) est difficile en raison de la réactivité du groupe amino; les produits mélangés alkylées sont généralement obtenus. 3-Méthoxy-anilines peuvent être préparés par méthylation des 3-amino-phénol dans des conditions alcalines, mais il est plus habituel de protéger le groupe amino et à méthyler 3-acétyl-amino-phénol, suivie d'une hydrolyse. Les autres anisidines et phenetidines sont préparés indirectement par la réduction de l'analogue nitro [50].

II.3.2. Acylation

Les conditions de réaction utilisées pour acyler un amino-phénol (En utilisant de l'anhydride acétique en milieu alcalin ou la pyridine, le chlorure d'acétyle et de la pyridine dans du toluène, ou un cétène dans l'éthanol) conduisent généralement à l'implication de la fonction amino. Si un excès de réactif est utilisé, cependant, en particulier avec le 2-amino phénol, O, N-produits sont formés. Les carboxylates d'aminophénol (O-acylés

aminophénols) sont normalement préparés par la réduction des carboxylates nitrophényle correspondantes, ce qui est particulièrement important avec les 4-aminophénol dérivés. Une migration du groupe acyle de la position O à la position N est connue pour se produire certains 2- et 4-aminophénol acylés produits. Tandis que le carbonate d'éthyle 4-aminophényl est relativement stable dans de l'acide dilué, le dérivé 2 a été montré pour réarranger lentement pour donner le carbamate de 2-hydroxy-phényl [51].

II.3.3. Formation du sel de diazonium

Le groupe amino aromatique du groupe amino-phénols peut être converti en sel de diazonium en utilisant du nitrite de sodium dans un acide aqueux, bien que il ya des difficultés peuvent être rencontrés lorsque l'aminophénol est de faible solubilité ou facilement oxydé. Les sels de diazonium Cristalline ont été isolés en utilisant le chlorhydrate ou le sulfate de l'aminophénol approprié sous conditions anhydrides. De tels dérivés diazoïques il ya une utilisation extensive dans l'industrie des colorants.

II.3.4. Cyclisation

2-aminophénol est particulièrement sensible à des réactions de cyclisation et de condensation en raison de la proximité des groupes amino et hydroxyle liés au cycle benzénique oxydative non spécifique environnement (chlorure ferrique, la lumière, les enzymes, autooxydation sur des plaques de silice en couche mince) donne 2-aminophénoxazin-3-one , une oxydation supplémentaire (cyanure ferrique, chauffage dans de l'hydroxyde de potassium éthanolique) donne la structure pentacyclique, triphenodioxazine (benzoxazinophenoxazine). 2-amino phénol et ses dérivés sont des matières de départ utiles pour la synthèse des phénoxazines, phenoxazones, les benzoxazoles, et thiobenzoxazoles. La plupart de ces réactions de condensation comportent un chauffage à 200-300c° avec un catalyseur approprié [52].

II.3.5. Réactions de condensation

Condensation du benzaldéhyde substitué avec le 2-amino phénol, en présence d'un catalyseur (aluminium, fer, zinc, phosphore ou des chlorures), on obtient une base de Schiff, avec l'élimination de l'eau, à 52-88% rendements. En général, les diphenylamines substitués ou les éthers diphenyliques sont obtenus à partir des aminophénols et des réactifs appropriés par élimination de l'ammoniac ou du chlorure d'hydrogène [53].

II.3.6. Réactions de l'Anneau Benzène

À la fois les groupes amino et hydroxyle fixés au noyau benzénique sont donneur d'électrons en raison des effets de résonance qui prédominent sur les effets d'induction électro-attracteurs. De nombreux dérivés substitués sont connus. L'interaction contrôlée des phénols avec des groupes amino chlore ou de brome dans l'acide acétique peut donner une variété de produits mono-, di-, tri- ou tétra-halogéné. L'utilisation d'acide sulfurique concentré ou de l'oléum, avec ou sans apport de chaleur, donne des acides sulfoniques aromatiques. Le groupe acide sulfonique entre le 2- ou en position 4 par rapport au groupe hydroxyle. Un traitement supplémentaire avec de l'oléum conduit à la formation de composés disulfonés. la carboxylation de 3-amino phénol conduit à la formation de l'acide 4-amino-salicylique [54].

II.4. Fabrication et transformation

Les aminophénols sont faits soit par réduction de nitrophénols ou par substitution. La réduction est réalisée avec du fer ou de l'hydrogène en présence d'un catalyseur. La réduction catalytique est le procédé de choix pour la production de 2- et 3-amino phénol. La plupart production des matières de qualité technique (95% de pureté) a lieu sur place, car ils sont principalement utilisés en tant que réactifs intermédiaires dans des synthèses chimiques continus. La production mondiale des produits chimiques fins (99% de pureté) est probablement pas plus de quelques centaines de tonnes par an. Dans des conditions atmosphériques, le 3-aminophénol est la plus stable des trois isomères. À la fois 2- et 4-aminophénol sont instables. L'utilisation d'oxyde de fer activé dans un sac de cellophane séparée à l'intérieur du réservoir de stockage inhibe la décoloration des aminophénols. Les sels sont plus résistants à l'oxydation et doivent être utilisées lorsque cela est possible [55].

II.4.1. Procédure de réduction du fer

Procédé de nitrophénols avec le fer ou des copeaux à lieu en solution faiblement acide ou d'une suspension. Aminophénol formé est converti en le sodium soluble dans l'eau par addition d'amino-phénolate hydroxyde de sodium avant le fer - oxyde de fer des boues est séparé du mélange réactionnel. Ajustement du pH de la solution conduit à la précipitation d'aminophénols, une procédure exécutée en l'absence d'air, car les sels sont très sensibles à l'oxydation en solution aqueuse. Lacs rouges insolubles sont formés comme sous-produits qui diminuent le rendement lorsque 2-nitrophénol est réduit avec du fer. Par

conséquent, la réduction du fer de ce composé 2- nitro-amino phénol est d'une importance industrielle mineure aujourd'hui.

Une réaction de réduction catalytique se déroule habituellement en solution, émulsion ou suspension des autoclaves ou des récipients sous pression; après que le catalyseur est ajouté, le récipient est mis sous pression avec de l'hydrogène. L'eau et le méthanol sont les solvants préférés. Dans de l'eau l'addition d'hydroxyde de métal alcalin, un carbonate alcalin ou de l'acide a été recommandée.

La production chimique d'aminophénols par la réduction du nitrobenzène a lieu en deux étapes. Nitrobenzène est d'abord réduit de façon sélective à l'hydrogène en présence de cuivre de Raney en phényl-hydroxyl-amine dans un solvant organique tel que le 2-propanol. Avec l'ajout d'acide sulfurique dilué, attaque nucléophile par l'eau sur le cycle aromatique de N-phénylhydroxylamine a lieu pour former le 2- et 4-aminophénol. Le sous-produit, l'éther 4,40-diamino, se pose sans doute d'une manière similaire d'une attaque sur le cycle par une molécule de 4-aminophénol. Aniline est produite par l'intermédiaire d'une réduction supplémentaire [56].

II.4.2. Substitution des divers groupes d' amino ou un groupe hydroxyle

Des fonctions est peu important industriellement pour la production de 2- et de 4-aminophénol, mais ce type de réaction est utilisé pour la synthèse des dérivés de 2- et de 4-aminophénol. Cependant, le 3-aminophénol ne peut être obtenue facilement par réduction. Il est fait par réaction de l'acide 3-amino-benzène-sulfonique avec de l'hydroxyde de sodium dans des conditions de fusion. Le produit est purifié par distillation sous vide.

Dans un procédé industriel alternatif, résorcinol est autoclave avec de l'ammoniac pour 2 - 6 h à 200 -2308c° sous atmosphère d'azote sous pression, 2,2 - 3,5 MPa (22-35 atm). Le phosphate diammonique, le molybdate d'ammonium, ammonium sulfite ou le pentoxyde d'arsenic peut être utilisé comme catalyseur pour donner des rendements de 60-94% avec une sélectivité de 85 à 90% pour le 3-amino phénol. Une phase vapeur système fonctionnant à 3208C° en utilisant un catalyseur de dioxyde de silicium imprégné de gallium sesquioxyde donne une conversion de 26 à 31% du résorcinol avec une sélectivité de 96 à 99% pour le 3-aminophénol.

La conversion directe de l'aniline en aminophénols peut être réalisée par le peroxyde d'hydrogène (hydroxylation en 20 à 40°C). La réaction donne tous les

aminophénols possibles par l'action d' H_3Op_2 de les ions anilinium; le produit principale est le 3-amino phénol (rendement de 64%). Cet isomère peut également être réalisée par l'hydrolyse de la 3-aminoaniline dans de l'acide dilué à 190°C. Une autre méthode d'importance limitée, mais utile dans la synthèse de dérivés, est la déshydrogénation d'aminocyclohexenones [57].

II.5. Méthodes analytiques et d'essai, stockage

Les Aminophénols sont détectés dans les eaux usées par l'enquête absorptions u.v. à 220, 254 et 275 nm. Ces composés peuvent également être détectés automatiquement par spectrophotométrie après dérivatisation à des concentrations de 1 partie pour 100 millions de par réaction en solution acide avec N- (1-naphtyl) -éthylènediamine ou 4- (amino-diméthyl) benzaldéhyde et la base de Schiff formée peut être stabilisée dans le chloroforme par chélation pour augmenter les limites de détection. Réaction avec du 1,3-benzènediamine-périodate ou avec un phénol alcalin hypochlorite- (Berthelot) un réactif permettant la détection à la fois 2- et 4-amino phénol, le second réactif donnant distinguables bleu et vert foncé produits, respectivement. 4-aminophénol lui-même a été montré à réagir dans une solution alcaline à la fois les isomères 2- et 3-amino phénol, une réaction exploitée pour la détection.

Plus précisément, le 2-amino phénol peut être détecté en solution en utilisant un fer (II) du réactif de peroxyde de sulfate d'hydrogène ou dimérisée dans une solution acide de 2-hydroxyisophenoxazine-3-one, un colorant intensément coloré. 3-Aminophénol a été analysée par colorimétrie par oxydation dans la base et l'extraction ultérieure d'un colorant violet quinoneimide. Une méthode colorimétrique en utilisant du 3- cyano-N-méthoxy-pyridinium perchlorate comme réactif détecte le 4-aminophénol en présence de N-acétyl-4-aminophénol. 4-aminophénol a également été détectée par spectrophotométrie après conversion en indophénol avec du phénol alcalin, une méthode citée comme la détection aussi peu que 10^{-18} mol / L, et fluorimétriquement après réaction avec le 3-amino-2 (1H) -quinolinethione pour donner un produit fluorescent bas-vert jaune [58].

Du papier filtre imprégné de dicarbonyle (benz-2, 1, 3-thiadiazol) le chlorure de rhodium donne des colorations caractéristiques avec l'isomère aminophénol après fixation et peut être utilisé comme un papier indicateur.

Le micro détection potentiométrique de tous les isomères d'aminophénol peut être effectué par titrage en milieu chloroforme et de l'eau à deux phases, ou par réaction avec

des iodates ou periodates, et le titrage en retour de l'excès de composé qui n'a pas réagi au moyen d'un amalgame d'argent et une combinaison d'électrode SCE. Microquantités de 2-amino phénol peuvent être détectées par titrage potentiométrique avec des ions cuivriques à l'aide d'une électrode de cuivre ionique sélective; les isomères 3- et 4-aminophénol ne pouvaient pas être détectés par cette méthode. La détection polarographique du 4-aminophénol est possible, après conversion en le sel de diazonium avec du nitrite de sodium et cet isomère peut également être analysé par voltamétrie.

Méthodes chromatographiques pour la séparation et l'identification quantitative des aminophénols sont également décrites. La chromatographie sur couche mince fournit une méthode rapide et commode de séparer les isomères de nombreux dérivés, et la pulvérisation ultérieure avec une variété de réactifs chromogènes fournit des informations supplémentaires. Imprégnation des plaques avec du nitrite ou l'utilisation de plaques de haute performance et densitomètre ultérieure fournissent quantification au niveau de 0,1mg [59].

II.6. Facteurs de sente et de sécurité

En général, les aminophénols sont irritants. Leur note de risque de toxicité est faible à modérée. 4-aminophénol est un agent néphrotoxique sélectif et interrompt la fonction tubulaire proximale. Il faut prendre soin dans le traitement de ces composés, avec le port de gants et des lunettes de protection résistant aux produits chimiques ; exposition prolongée doit être évitée.

L'inhalation des amino- phénols provoque une irritation des muqueuses et peut précipiter l'asthme bronchique allergique. La décomposition thermique libère des fumées toxiques de monoxyde de carbone et d'oxydes d'azote.

2-aminophénol est neuroactif, induisant des décharges de pointes quand instillé dans l'cerebroventricule. 4-aminophénol est un agent toxique néphro- sélectif et interrompt la fonction tubulaire proximale. Désaccord existe concernant la nephrotoxicité des autres isomères, bien qu'ils ne soient pas aussi puissants que le 4-aminophénol. La respiration, la phosphorylation oxydative, et d'ATPase sont inhibées dans le rein de rat mitochondries. Les phénols amino- et leurs dérivés sont des inhibiteurs de la 5-lipoxygénase et synthétase glandin prostatectomie et sont étudiés en tant qu'agents thérapeutiques et prophylactiques pour leucotriènes ou bronchique allergique induite par la prostaglandine, trachéale, et les maladies pulmonaire [60].

II.7. Utilisation

Les aminophénols sont des intermédiaires polyvalents et leur utilisation principale est comme précurseurs de synthèse ; leurs produits sont représentés parmi presque toutes les classes de taches et colorant. Les dérivés des aminophénols ont des utilisations importantes dans les industries photographiques et pharmaceutiques. Ils sont aussi largement employés comme précurseurs et des intermédiaires dans la synthèse de molécules plus complexes, en particulier ceux qui sont utilisés dans l'industrie de la coloration et la teinture. En raison de la proximité des groupes amino et hydroxyle sur le cycle benzène et de leur facilité de condensation avec des réactifs appropriés, 2-aminophenol est un principe intermédiaire dans la synthèse de tels systèmes hétérocycliques tels que oxyquinolines, les phénoxazines et les benzoxazoles. Les composés mentionnés en dernier lieu ont été utilisés comme inhibiteurs de l'inflammation, et d'autres dérivés ont un potentiel comme agents antiallergiques. En outre, 2-aminophénol est spécifiquement utilisé pour le cuir d'ombrage, de la fourrure, et les cheveux de gris à brun jaunâtre. On a également trouvé une application dans la détermination et à l'extraction de certains métaux précieux [61].

3-aminophénol a été utilisé en tant que stabilisant de matières plastiques thermoplastiques contenant du chlore, bien que son utilisation principale soit comme intermédiaire dans la production de 4-amino-2-hydroxybenzoïque acide, une tuberculose. Cet isomère est également utilisé en tant que colorant des cheveux et comme une molécule de coupleur dans les teintures capillaires. 4-aminophénols d'azote substitués sont connus depuis longtemps comme des antipyrétiques et des analgésiques, et la production de ces dérivés représente significative l'utilisation de ce composé. 4-aminophénol est également utilisé comme une teinture à bois, ce qui confère une couleur rosélite de bois, et comme un agent de teinture de la fourrure et des plumes. On et à l'extraction de certains métaux précieux [62].

II.8 .Dérivés

II.8.1. Dérivés de 2-Aminophénol

II.8.1.1. 2-amino-4-nitrophenol

Dérivé de 2-hydroxy-5-nitroaniline, forme des prismes orangés de l'eau. Ces prismes sont hydratés avec une eau de cristallisation, point de fusion 80-90°C, et peuvent être déshydratés sur de l'acide sulfurique pour la forme anhydre, mp 143-145°C. Le composé est soluble dans l'éthanol, l'éther diéthylique, l'acide acétique et de benzène chaud et légèrement soluble dans l'eau.

2-amino-4-nitrophénol est produit commercialement par la réduction partielle du 2,4-dinitrophénol. Cette réduction peut être réalisée par voie électrolytique en utilisant vanadium ou chimiquement avec polysulfures de sodium hydrosulfure, ou de l'hydrazine et de cuivre. En variante, le 2-acétamidophénol ou 2-méthylbenzoxazole peuvent être nitrés dans de l'acide sulfurique pour donner un mélange de dérivés de 4- et 5-nitro, qui sont ensuite séparés et on hydrolyse avec de l'hydroxyde de sodium [63].

L'utilisation principale de ce composé est dans la production de colorants mordants et d'acide. 2-amino-4-nitrophénol a également trouvé une utilisation limitée comme antioxydant et stabilisant à la lumière dans les caoutchoucs butyle et comme catalyseur dans la fabrication d'hexadiène. Le composé a été montré pour être un irritant pour la peau et l'exposition continue que doit être évitée. Les études toxicologiques indiquent qu'il est non accumulative, mais suggèrent qu'il peut être cancérigène [64].

II.8.1.2. 2-Amino-5Nitrophénol

2-amino-5-nitrophénol produit à partir de 2-amino phénol par réaction avec l'acide acétique anhydride pour former le 2-méthylbenzoxazole, qui est nitré et hydrolysé pour former le 2-amino- 5-nitrophénol (Farris, 1978) [65]. Il a d'abord été synthétisé par Kaltwasser et Oehr En 1920, (Society of Dyers et coloristes, 1971) [66]. 2-amino-5-nitrophénol est produit par une société en France et en Allemagne et par trois sociétés au Japon (Chemical information SERVICES, 1991) [58]. Il ne se produit pas quantités commerciales aux Etats-Unis entre 1973 et 1979, les importations américaines en moyenne 13,4 tonnes par an (US National Toxicology Program, 1988). 2-amino-5-nitrophénol est utilisé comme intermédiaire dans la fabrication de plusieurs azoïque des colorants, y compris le CI Solvant Rouge 8, qui est utilisé pour colorer des résines synthétiques, des laques, des encres et les taches de bois (US National Toxicology

Program, 1988). 2-amino-5-nitrophénol est également utilisé dans de nombreux pays, comme teinture des cheveux semi-permanente produits de coloration pour produire des tons rouge et or blond. Ces produits sont généralement shampooinée dans les cheveux, puis on le laisse mousser et à rester en contact avec les cheveux et le cuir chevelu pendant 30-45 min. Pour cette application, le 2-amino-5-nitrophénol est mélangé (à des niveaux allant jusqu'à 0,5%) avec un mélange de plusieurs autres colorants dans une base de shampooing pour produire la couleur finale ou la teinte désirée (Frenkel et Brody, 1973; US National Toxicology Program, 1988) [67]. Il a été utilisé (Et est toujours dans une certaine mesure) dans des produits de coloration capillaire permanents.

II.9. Conclusion

L'objectif de cette étude est de faire une recherche sur les Aminophénols et leurs dérivés sont d'une importance commerciale, dans La chimie des complexes. Concernant la complexations des ions métalliques par des molécules organiques, dérivé des aminophénols à base de Schiff.

Après la synthèse par voie chimique du dérivé des aminophénols à base de Schiff et la vérification des critères de conformité du générique. Les aminophénols sont des intermédiaires polyvalents et leur utilisation principale est comme précurseurs de synthèse.

Chapitre III :**Méthodes et techniques expérimentales****III.1. Introduction**

Après les recherches bibliographiques nous sommes intéressées à la synthèse de nouveaux dérivés bases de Schiff à partir de 2-amino5-Nitrophénol, la caractérisation par différentes méthodes physicochimiques (Chromatographie sur couche mince, spectroscopiques Infrarouge, UV-vis,...etc.) et les tests biologiques qui sont faits au niveau de laboratoire de microbiologie de l'université de khemis Miliana pour déterminer leurs activité antibactérienne.

Ce chapitre est subdivisé en deux parties :

Partie I : la synthèse et la caractérisation.

Partie II: l'évaluation de l'activité anti bactérienne.

III.2. Objectif

L'objectif principal de ce travail est la synthèse des bases de Schiff à partir des aldéhydes (forme aldéhyde, 2-hydroxy naphta aldéhyde) et le dérivé de l'aminophénol (2-Amino-5-Nitrophénol), puis l'étude de l'effet biologique.

III.3. Appareillage

- ✓ Evaporateur rotatif (rota vapeur).
- ✓ Un agitateur magnétique.
- ✓ Une plaque chauffante.
- ✓ Une pompe à vide.
- ✓ Les points de fusions $T_f(C^\circ)$ sont déterminés a l'aide d'un fusiomètre.
- ✓ Les spectres (**IR**) sont enregistrés sur un appareil Shimizu FTIR-8201 PC spectromètre.

Les Spectres (**UV**) sont enregistrés sur un appareil Spectrophotomètre UV-2005.

- ✓ Un dessiccateur.

Partie I : Synthèse et la caractérisation**III.4. Réactifs et solvants utilisés dans la synthèse****III.4.1. Réactifs Utilisés et leurs propriétés****❖ Formaldéhyde**

Formule brute : CH_2O

Masse molaire (g/mol) : 30.026

Etat : Gaz d'odeur caractéristique ou liquide incolore (solution).

Autre noms : Méthanal, aldéhyde formique, formol.

Propriétés :

T° de fusion (°C) : -92.5

T° d'ébullition (°C) : -19.5

Solubilité : Soluble dans l'alcool, le benzène, l'acétone, l'éther di-éthylique.

❖ 2-Amino-5-Nitro-Phénol

Formule brute : $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$

Masse molaire (g/mol) : 154.12344.

Etat : des grains amorphes marron vers l'orange ou des poudres.

Autre noms : 2-Hydroxy-4-Nitroaniline, 3-Hydroxy-4-Nitro-Aminobenzène, 3-Nitro-6-Aminophénol, 2-Amino-5-Nitro-1-Hydroxybenzène.

Propriétés :

T° d'ébullition (°C) : 198-202.

T° de fusion (°C) : 200.

Solubilité : soluble dans l'eau, l'éthanol, l'acétone, le DMSO et le benzène.

❖ Hydroxy-nephtaldehyde (98%)

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2$

Masse molaire (g/mol) : 172.18

Etat : poudre.

Autre noms : 1-Naphtol-2-Aldéhyde, 1-Hydroxy-2-Nephtaldehyde, 1-Naphtaldehyde-2-carboxaldehyde.

Solubilité : soluble dans l'eau, DMSO.

III.4.2. Solvants utilisés et leurs propriétés

❖ **Acétate d'éthyle (CH₃COOC₂H₅) (99,4%)**

Poids moléculaire (g/mol) : 88,11

T ° d'ébullition (g/mol) : 77,1

❖ **n-Hexane (C₆H₁₄) (99,4%)**

Poids moléculaire (g/mol) : 86,18

Point d'ébullition (°C) : 68,73

❖ **Acétone (C₃H₆O)**

Poids moléculaire (g/mol) : 58.079

Point d'ébullition (°C) : 56.06

❖ **Acide chlorhydrique (HCL)**

Poids moléculaire (g/mol) : 36.461

Point d'ébullition (°C) : 1360

❖ **Diméthyle sulphoxyde (DMSO) (C₂H₆OS)**

Poids moléculaire (g/mol) : 78.133

Point d'ébullition (°C) : 190.85

❖ **Eau (H₂O)**

Point moléculaire (g/mol) : 18

Point d'ébullition (°C) : 100

III.5. Protocole générale de synthèse d'une base de Schiff

Une base de Schiff est le produit de la réaction entre une amine primaire et un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) accompagnée par l'élimination d'une molécule d'eau selon la figure (III.1).

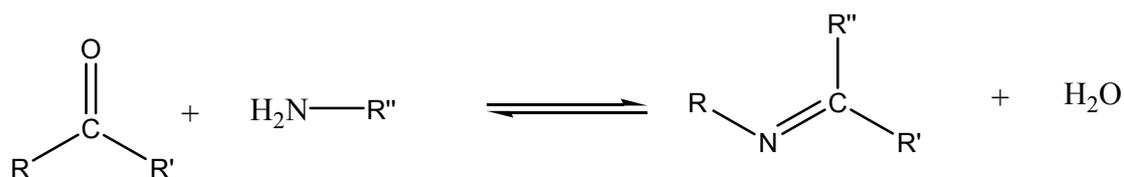


Figure III.1 : Schéma de synthèse de base de Schiff

III.6. Protocol expérimental

1) Synthèse de PN°1(1-[Hydroxy-4nitro-phénylimino) methyl]4-methyl-naphthalen-2ol).

Sur une balance électronique, on pèse 0.154g de 2-Amino-5Nitro-phénol, puis on dissous cette quantité dans l'éthanol, on agite jusqu'à la solubilité totale de produit, on versé dans un ballon Bicol. On pèse 0.172g de hydroxy nephtaldehyde puis on verse dans une quantité d'éthanol suffisante pour leur solubilité, on verse dans le ballon Bicol, on ajoute 2 à 7 gouttes d'HCl Comme un catalyseur, on place le montage et agiter pendant environ 4 heures. Avec fixation de la température qui variée entre (76-80c°) c'est la température d'ébullition de notre produit de départ. Puis on met notre produit dans le rota vapeur à température variée entre (80-100 °c) pour l'élimination du solvant et l'eau. Après on le laisse à l'air libre pour leur séchage.

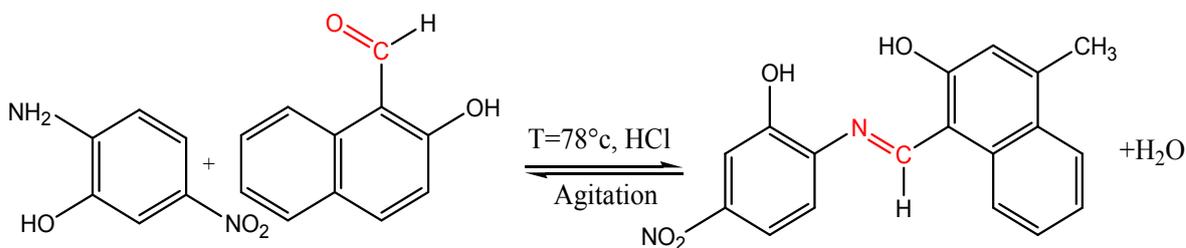


Figure III.2 : Schéma de synthèse de PN°1(1-[Hydroxy-4nitro-phénylimino) methyl]4-methyl-naphthalen-2ol).

2) Synthèse de PN°2 (2-Methyleneamino-5-Nitro-phénol)

On pèse 1.54g de 2-Amino-5Nitrophénol sec, on le dissous dans une quantité d'éthanol suffisante pour sa solubilité totale puis faire verser cette solution dans un ballon Bicol On ajouter 0.8ml de formaldéhyde et quelques gouttes d'HCl, comme catalyseur. On fait agiter pendant 4h. Puis on met notre produit dans le rota vapeur à température variée entre (80-100 °c) pour l'élimination du solvant et l'eau. Après on le laisse à l'air libre pour leur séchage.

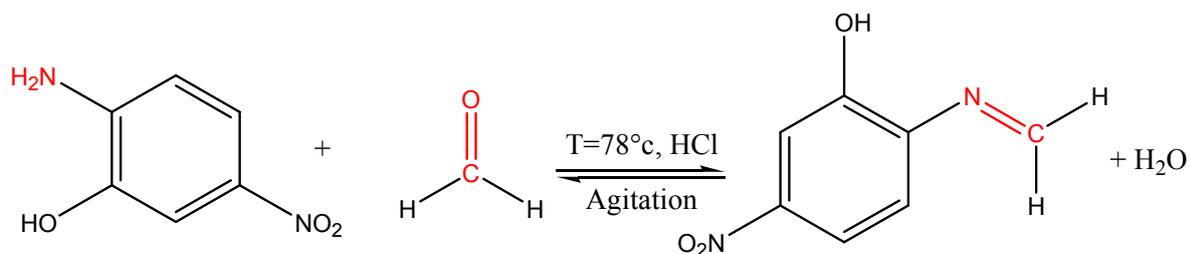


Figure III.3 : Schéma de synthèse de PN°2 (2-Méthylèneamino-5-Nitro-phénol).

III.7. Montage expérimental

Le montage expérimental utilisé pour la synthèse est le montage classique de synthèse à reflux, il est constitué des éléments suivants, (figure III.4):



Figure III.4 : Image photographique de montage de l'une des synthèses qu'on a effectuées.



Figure III.5: Image photographique de l'étape de l'isolation (élimination du solvant) dans la rotavapeur

III.8. Méthodes d'analyse

III.8.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

La chromatographie est une méthode physique de séparation de mélanges en leurs constituants; elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile.

La chromatographie sur couche mince, ou sur plaque (CCM), est effectuée surtout en vue d'une analyse d'un mélange qu'est fixé sur un support appelé phase stationnaire (un gel de silice déposé en couche mince sur une plaque d'aluminium). Il est entraîné par un solvant ou un mélange de solvants approprié (phase mobile ou éluant) qui migre par capillarité sur la plaque. Les constituants du mélange se séparent par migration différentielle : chacun d'eux est d'autant plus entraîné par l'éluant qu'il est plus soluble dans celui-ci et moins adsorbé sur la phase stationnaire [68].

Après migration les taches doivent être révélées ; c'est la détection qui peut se faire soit :

- ✓ Pulvérisation d'un réactif caractéristique
- ✓ Par immersion dans un bain de permanganate de potassium
- ✓ Par pulvérisation de vapeur de di-iodé
- ✓ Par observation à la lumière UV si la plaque de silice comporte un indicateur de fluorescence.

Après que l'échantillon ait été déposé sur la phase stationnaire, les substances migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et celle du solvant avec un rapport frontal (R_f) qui est défini par le rapport:

$$R_f = \frac{\text{Hauteur de tache}}{\text{Hauteur du front du solvant}}$$

Chaque tache correspond à un constituant et on l'identifie par comparaison du R_f avec un témoin (une même substance migre à la même hauteur dans des conditions opératoires identiques; même R_f) [69].

III.9. Appareils d'analyse

III.9.1. Mesure de point de fusion

Le banc de kofler est constitué d'une plaque métallique chauffée électriquement de manière à produire un gradient de température (la température augmente de droite à gauche et varie de 40°C à 250°C [70]).

Afin d'être fiable, on ne pourra entreprendre la détermination d'une température de fusion qu'après avoir :

- ✓ Branché au moins une heure avant l'appareil pour que l'équilibre du gradient thermique soit atteint.
- ✓ Etalonné l'appareil avec une substance de référence dont la température de fusion est parfaitement connue.

On distingue deux cas :

1. La température de fusion est connue pour le produit que l'on vient de synthétiser, On procède alors à l'étalonnage, puis à la détermination de la température de fusion de solide considéré.
2. On ne connaît pas la température de fusion du solide synthétisé. On fait alors une première détermination de la température de fusion grossière sans étalonnage du banc. Puis on étalonne le banc dans la zone correspondant à la température de fusion repérée. En fin on détermine précisément la température de solide synthétisé [71].



Figure III.6 : le banc de kofler.

III.10. Appareils d'analyse spectroscopiques

III.10.1. Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible

Principe

Le spectrophotomètre fait passer une radiation (lumière) monochromatique (une seule longueur d'onde) à travers une longueur L (longueur de la cuve) de solution et mesure l'absorbance A (grandeur liée à la quantité de lumière absorbée par la solution).

L'absorbance dépend de la couleur de la radiation, de sa longueur d'onde λ . Soit I_0 l'intensité de la lumière incidente et I l'intensité de la lumière transmise. Le spectrophotomètre compare I et I_0 à travers soit la transmittance T ($T = I / I_0$) ou l'absorbance $A = -\text{Log } T$. (les 2 mesures sont possibles) [72]. Si l'énergie associée à la radiation de longueur d'onde λ_1 n'est pas du tout absorbée par la solution étudiée alors $A(\lambda_1) = 0$. L'énergie est transmise à $100 / 100 = 1 = 100 (\%) = T(\%)$. Si l'énergie associée à la radiation de longueur d'onde λ_2 est absorbée à 99 % par la solution étudiée alors $A(\lambda_2) = 2$. L'énergie est transmise à $1 / 100 = 0,01 = 10^{-2} = T$.

Il faut régler le zéro en plaçant le solvant dans la cuve et l'absorbance doit être nulle. L'absorbance A est proportionnelle à la concentration de la solution selon la Loi de Beer-Lambert [73].

$$A = \varepsilon \times L \times C$$

avec

A : absorbance de la solution (sans unité)

L : longueur de la solution traversée par la lumière (en cm)

C : concentration de la solution (en mol.l⁻¹)

ε : coefficient d'extinction molaire (en L.mol⁻¹.cm⁻¹)

ε dépend de la nature de la solution et de la longueur d'onde

On retiendra simplement que : $A = k \times C$



Figure III.7 : Spectrophotomètre UV-2005.

III.10.2. Spectroscopie infrarouge

Principe

Le principe de la spectroscopie infrarouge a été souvent détaillé notamment par Bertrand et par Rouessac. Le rayonnement infrarouge (IR) est une radiation de nature électromagnétique, correspondant à la partie du spectre comprise entre 12800 cm^{-1} et 10 cm^{-1} . La fenêtre spectrale de l'IR, se décompose en 3 parties : le proche, le moyen et le lointain IR.

Nous nous intéresserons plus particulièrement à la région du moyen infrarouge (MIR), qui s'étend de 4000 cm^{-1} à 400 cm^{-1} ($2,5\text{ }\mu\text{m}$ à $25\text{ }\mu\text{m}$). Ce domaine correspond aux transitions moléculaires de type vibration et rotation, lesquelles conduiront à des absorptions [74]. Lorsqu'une molécule est irradiée par un rayonnement IR, elle peut absorber partiellement et sélectivement ce rayonnement. Les liaisons chimiques qui la composent doivent être considérées comme des oscillateurs anharmoniques, car une liaison n'est pas parfaitement élastique [75].



Figure III.8: le spectrophotomètre IR.

Partie II : Evaluation de l'activité anti bactérienne

III.11.Souches bactériennes

Nous savons faire des testes bactériologique pour nos produits en présence de différentes souches bactériennes pathogènes, pour évaluer leur propriété antibactérienne.

Tableau III.1 : Les micro-organismes utilisés et leur lieu d'obtention.

Souches	Lieu de l'obtention
<i>Escherichia coli</i>	laboratoire de microbiologie de l'université de Djilali bounaama de khemis Miliana
<i>Staphylococcus aureus</i>	

- ***Escherichia coli***

Escherichia coli appartient à la famille des *Enterobacteriaceae*. Ce sont des bacilles à coloration de Gram négative, non sporulés, anaérobies facultatifs et qui ne possèdent pas d'oxydase. Le genre *Escherichia* compte 5 espèces : *E. coli*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, *E. vulneris* et *E. blattae*. L'espèce *E. coli* est considérée comme un hôte normal, c'est-à-dire commensal, de la microflore digestive de l'homme et de la plupart des animaux à sang chaud. *E. coli* appartenant à des sérotypes particuliers ont été répertoriées, chez l'homme comme chez l'animal, comme étant des souches pathogènes responsables d'affections variables ; d'une simple diarrhée à des infections systémiques sévères voire mortelles [76].

- ***Staphylococcus aureus***

S. aureus est le premier pathogène responsable d'infections nosocomiales. Il peut causer des infections sévères comme les endocardites, les septicémies et les pneumonies. *S. aureus* est une bactérie Gram positive, qui présente deux phénotypes : l'un est non invasif et plus ou moins bien toléré par l'hôte tandis que l'autre est invasif, infectieux et responsable de graves altérations tissulaires [77].

III.12. Solvants, réactifs et matériels utilisés dans l'activité antibactérienne des bases de Schiff

Tableau III.2 : listes des solvants utilisés et leurs propriétés

Solvants	Propriétés
DMSO	solvant stérile permettant la croissance des bactéries
NaCl	L'eau physiologique

Tableau III.3 : Listes des Matériels et leurs rôles

Matériels	Rôles
Milieu de culture (Muller Hinton)	Pour cultiver les bactéries
Des boîtes de pétri	Pour remplir le milieu de culture et cultiver les bactéries
Des pinces	Pour la fixation des disques
Des tubes à vis	Pour la préparation des dilutions
Des disques neutres	Utilisée pour absorber les produits et testé
Une étuve réglable	utilisée pour la stérilisation du matériel ainsi que pour l'incubation des souches bactériennes
Un réfrigérateur	Utilisée pour la conservation des produits et réactifs
Un pied de coulisse	Pour la mesure de la zone d'inhibition

III.13 : Evaluation de l'activité antibactérienne

III.13.1. Méthode d'étude sur un milieu solide

Cette technique est utilisée en bactériologie médicale, appelée antibiogramme ou encore méthode des disques. Cette méthode a l'avantage d'être d'une grande souplesse dans le choix des antibiotiques testés, de s'appliquer à un très grand nombre d'espèces bactériennes, et d'avoir été largement évaluée par 50 ans d'utilisation mondiale. Il s'agit d'une méthode en milieu gélosé d'agar réalisée dans une boîte de Pétri. Le contact se fait par l'intermédiaire d'un disque de papier sur lequel on dispose une quantité donnée du produit à tester [78].

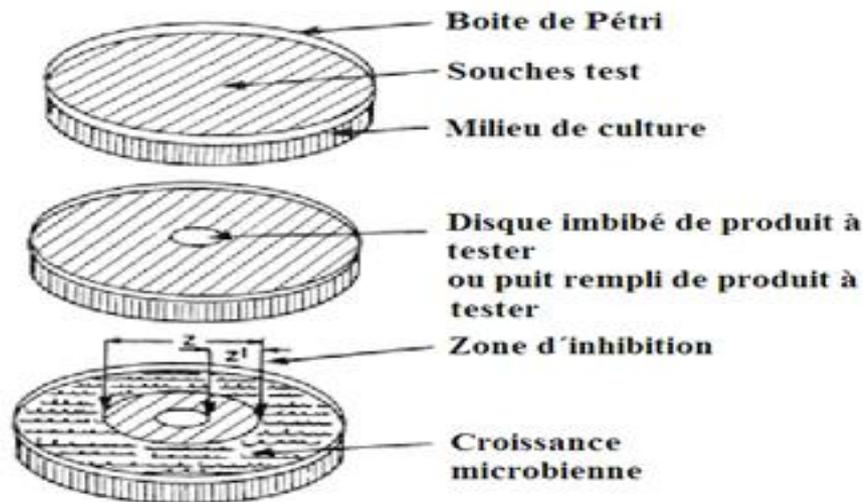


Figure III.9: Illustration de la méthode de diffusion sur boîte de Pétri [79].

La technique consiste à utiliser des disques de papier imprégné des différents produits à tester. Les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformémentensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque produit diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration. Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance. On observe ainsi autour des disques une zone circulaire indemne de colonies, appelée zone d'inhibition.

Après incubation, la lecture des résultats se fait par la mesure du diamètre d'inhibition en mm ; Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique. Plus il est petit, plus la bactérie est résistante.

Une variation de cette technique a été rapportée par *Tharib* et coll, elle consiste en l'aménagement de cavités dans la gélose coulée et solidifiée en boîte. On remplit cette cavité d'un volume donné des produits à tester qui va diffuser dans la gélose, et on procède, après incubation, à la mesure du diamètre d'inhibition.

Cette technique permet une bonne estimation du pouvoir antibactérien, surtout pour les produits ayant une bonne diffusion dans le milieu solide [80].

III.13.2 Préparation des disques de papier

Pour préparer des disques de 6mm de diamètre, on utilise le papier filtre N°1 de wattman [81], puis on les met dans un tube à essai pour les stériliser à une température de 120°C pendant 15 minute.

III.13.3 Préparation de milieu de culture

Après la dissolution des milieux dans un autoclave, on le verse dans les boîtes de pétri ; on laisse le milieu jusqu'il sera solide, et on le sèche dans un étuve pendant 15 minutes pour déshumidifier.

III.13.4 Préparation de la suspension microbienne

On frotte à chaque fois à l'aide de pipette pasteur les deux souches bactériennes et on les dépose dans des tubes à essai contenant un bouillon nutritif (10ml), en agitant bien. On disperse la suspension dans les boîtes de pétri, Passé 3 fois sur la même zone afin de s'assurer qu'elles sont entièrement couvert puis ré aspirer l'excès minutieusement, et sécher les boîtes dans l'étuve à 37 °C durant 15 minutes.

III.13.5 Préparation de l'inoculum

La méthode utilisée pour la préparation est la méthode de VINCENT (JACOBETAL, 1979) [82], on prépare 5 tubes a essai pour chaque composé contient les dilutions qu'on a déjà préparées, les disques de papier filtre de 6mm de diamètre sont immergé dans les tubes et sont imprégnés d'une faible quantité de produit, puis à l'aide d'une pince, on les dépose à la surface des boîtes pétris préalablement ensemencées par la suspension microbienne.

Après l'incubation dans l'étuve pendant 24 heures à 37 °C ; on fait la lecture des résultats par la mesure de diamètre d'inhibition en mm.

III.13.6 Concentrations utilisées pour les produits testés

Les produits testés sont solubles dans DMSO ce solvant était choisi d'après des études précédemment faites (aucun effet sur les bactéries).

On préparé la solution mère de concentration 2mg/ml, au but de diluer pour préparer les autres concentrations 0.02g dans 10ml DMSO (2mg/ml) (2000µg/ml).

A partir de cette solution mère on fait les différentes dilutions.

Tableau III.4 : représentation des différentes concentrations des dilutions.

Solution Mère	Les dilutions	
(2g/ml)	D ₁	1/2
	D ₂	1/4
	D ₃	1/6
	D ₄	1/8

Chapitre IV :

Résultats et discussions

IV.1. Introduction

Ce chapitre est consacré à la présentation de l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent. Les synthèses sont effectuées les séquences réactionnelles suivantes, dont l'objectif est d'obtenir des bases de Schiff à base de 2-Amino-5-Nitrophénol et une série d'aldéhyde, dont :

- ❖ Hydroxy-nephtaldehyde
- ❖ Formaldehyde

Pour faciliter les taches, on a donné les abréviations suivantes :

- ❖ PD : produit de départ (2-Amino-5Nitrophénol).
- ❖ PN^{°1} : pour la base de Schiff obtenu de (2-amino-5nitrophénol+le2-hydroxynaphthaldehyd.
- ❖ PN^{°2} :pour la base de Schiff obtenu de (2-amino-5nitrophénol+le formelaldehyde)

IV.2.Synthèse des produits désirés

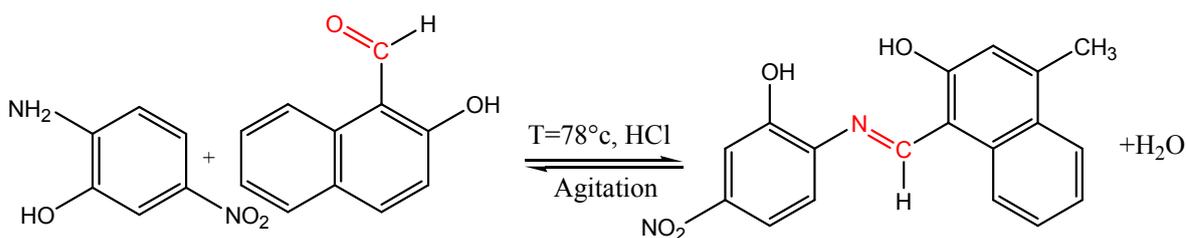
IV.2.1. Synthèse de PN^{°1}(1-[Hydroxy-4nitro-phénylimino) methyl]4-methyl-naphthalen-2ol).

Figure IV.1 : Réaction de la synthèse de PN^{°1}.

IV.2.2. Synthèse de PN^o2 (2-Methyleneamino-5-Nitro-phénol).

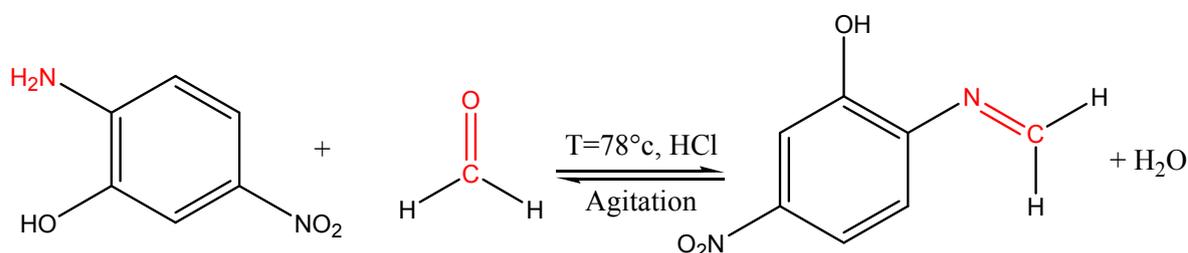


Figure IV.2 : Réaction de la synthèse de PN^o2.

Tableau IV.1 : Les caractéristiques physiques de produits obtenus.

La formule	C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	C ₇ H ₆ N ₂ O ₃
La masse molaire	322.10g/mol	166.13g/mol
La forme	Poudre	Poudre
La couleur	Marron	Noir

IV.3. Isolation des produits

L'isolation des produits obtenus se fait par l'évaporation on a utilisé le rota vapeur à T=80°C, puis on laisse les produits à l'air libre pendant 15 jours jusqu'à l'obtention d'une poudre sèche.

IV.4. Purification

IV.4.1. Analyse par CCM

Nous avons suivi les réactions par des testes de CCM. On a préparé des petites plaques CCM (10×7cm) sur lesquelles on a déposés des taches des produits obtenus et celle de produit de départ (2-Amino-5-Nitrophénol). On a utilisé comme système d'élution le n-hexane/acétate d'éthyle avec un rapport de 3/2 ; V/V. Selon les résultats obtenus, les produits finaux obtenus ne sont pas purs. Il suffit de les purifier par la chromatographie sur colonne. Les produits subissent une purification par la colonne, ensuite on a vérifié la pureté par un test CCM. Les produits finaux sont caractérisés par les rapports frontaux suivants :

Tableau IV.2 : Les rapports frontaux des produits finaux après purification sur la colonne.

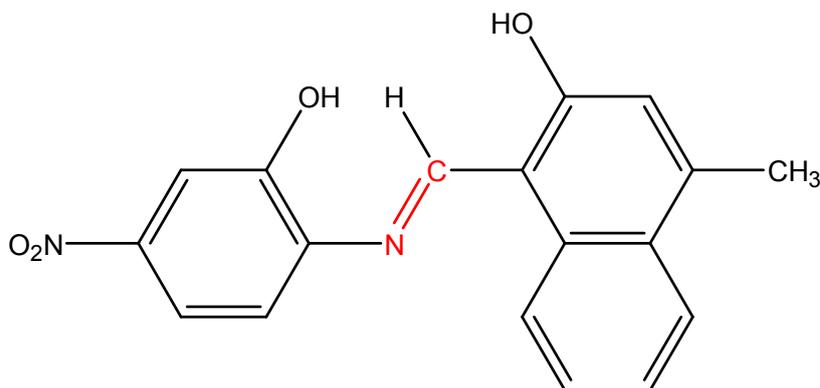
Produit	PD	PN°1	PN°2
R _f	0.76	0.66	0.45

On constate l'apparition d'une seule tache pour les produits synthétisés et que les taches des produits obtenus possèdent des R_f clairement différents à ceux des produits de départ.

IV.5. Dénomination des produits obtenus

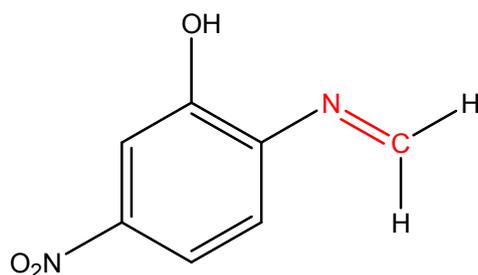
Le logiciel Chem office Ultra permet de déduire la dénomination des produits synthétisés (selon IUPAC).

- **Produit (PN°1)**



1-[(2-Hydroxy-4-nitro-phenylimino)-methyl]-4-methyl-naphthalen-2-ol

- **Produit (PN°2)**



2-Methyleneamino-5-nitro-phenol

IV.6. Mécanisme réactionnelle

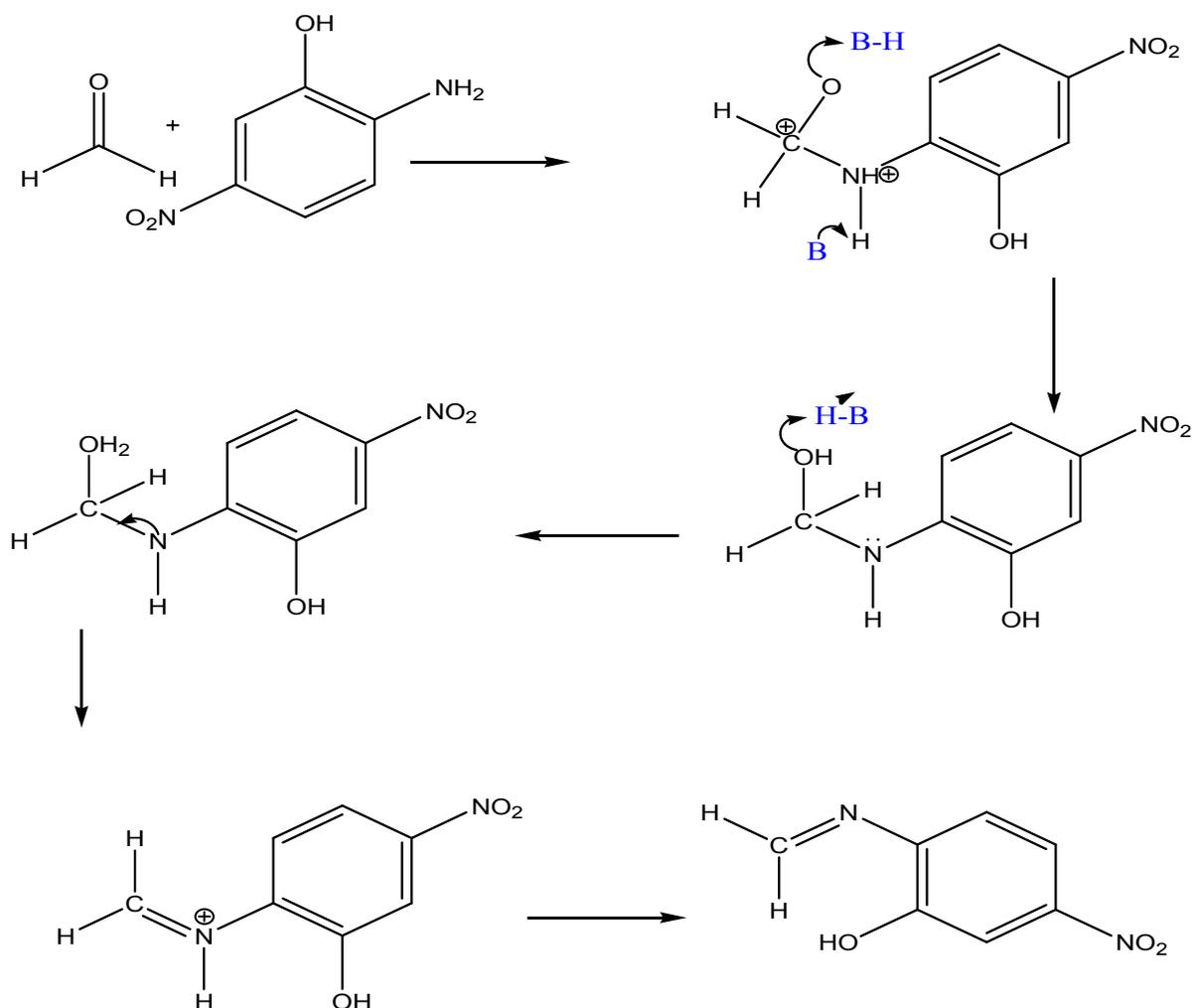


Figure IV.3. Mécanisme réactionnelle

IV.7. Rendement des produits

Les bases de Schiff désirés sont obtenues par rendements convenables:

$$R = \frac{\text{masse de produit obtenu}}{\text{masse de produit théorique}} \times 100$$

Tableau IV.3 : Les masses, le rendement et des composés synthétisés.

Produit	PN°1	PN°2
La masse(g)	0.485	1.564
Rendement(%)	78.703	98

IV.8. Point de fusion des produits obtenus

Deux substances pures dont le point de fusion n'est pas le même sont nécessairement différents. Le tableau ci-dessous indique clairement que les produits synthétisés et le produit de départ sont différents.

Tableau IV.4 : Point de fusion des produits synthétisés et celle de PD.

Produit	PD	PN°1	PN°2
Point de fusion (°C)	122-128	145-147	165-167

IV.9. Solubilité des produits obtenus

Les tests de solubilité effectués dans des tubes à essais, les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV.5 : Solubilité des produits synthétisés et celle du PD.

Produits Solvants	PD	PN°1	PN°2
Eau	Soluble	Peu soluble	Peu soluble
Ethanol	Soluble	Peu soluble	Peu soluble
Méthanol	Soluble	Soluble	Soluble
n-Hexane	Soluble	Insoluble	Insoluble
DMSO	Soluble	Soluble	Soluble
Acétate d'éthyle	Soluble	Soluble	Soluble
Acétone	Soluble	Soluble	Soluble
H ₂ SO ₄ (0.1M)	Soluble	Soluble	Soluble

Conclusion : Selon ce tableau on résulte que tous les produits sont insoluble dans le n-hexane (c'est un solvant apolaire) et soluble dans les solvants organiques sont des solvants polaire).

IV.10. Caractérisation des produits par les méthodes spectroscopiques

IV.10.1. Spectrophotométrie Ultraviolet-visible

Les spectres UV-Vis sont le plus souvent utilisés en analyse quantitative par application de la loi de Beer Lambert, ce qui permet de calculer le coefficient d'absorption molaire ϵ . Mais dans notre cas le plus important est de prouver qu'il existe des différences significatives entre le produit de départ et les produits synthétisés. Les spectres UV-VIS des produits synthétisés, enregistrés dans le domaine 200-800 nm en milieu éthanol absolu, sont représentés ci-dessous. Les spectres des produits synthétisés sont caractérisés par des absorbances totalement différentes par rapport au produit de départ (voir les figures IV.4, IV.5, IV.6), les résultats sont mentionnés sur le tableau (IV.5):

Tableau IV.6 : Absorbances et longueurs d'ondes des produits synthétisés.

Produits	Abs.	λ (nm)	C(mol/l)	ϵ (mol/l.cm)
PD	3.003	393	10^3	3003
PN°1	2.2592	317	10^3	2259.2
	0.9628	524	10^3	962.8
PN°2	2.7133	332	10^3	2713.3
	3.009	447	10^3	3009

Ces différences de λ (nm) indiquent clairement l'obtention des nouveaux produits. L'absorption des radiations UV par une molécule, entraîne des transitions électroniques, c'est-à-dire le passage d'une orbitale de basse énergie à une orbitale de niveau énergétique plus élevé

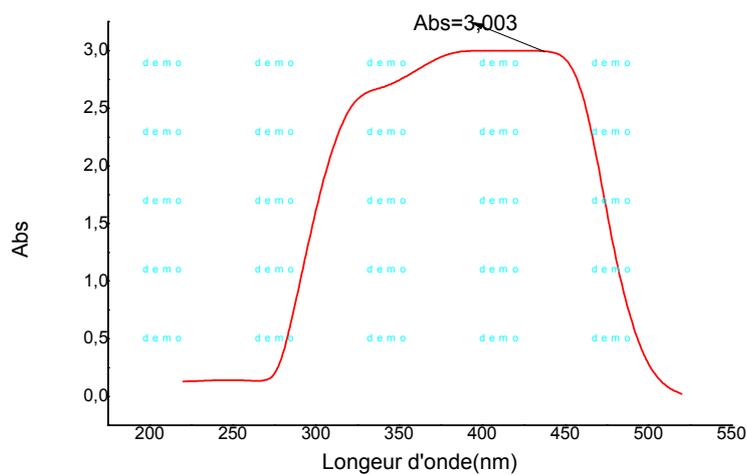


Figure IV.4: Spectre UV-vis, produit de départ :PD.

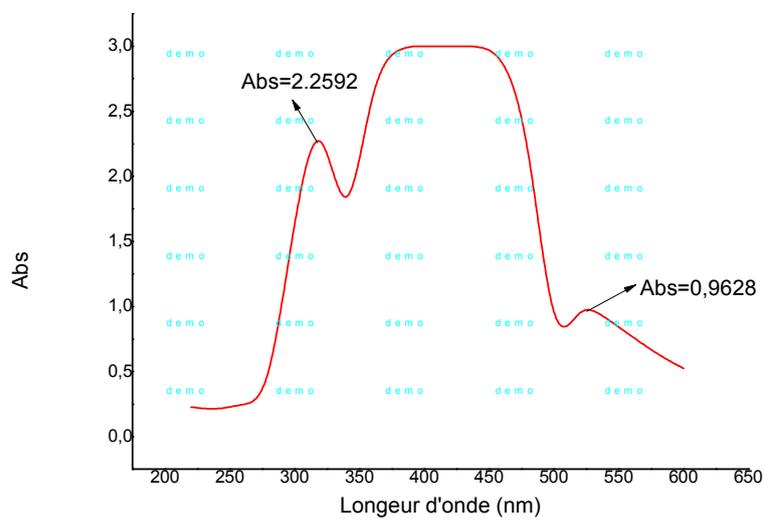


Figure IV.5: Spectre UV-vis, Produit synthétisé : PN°1

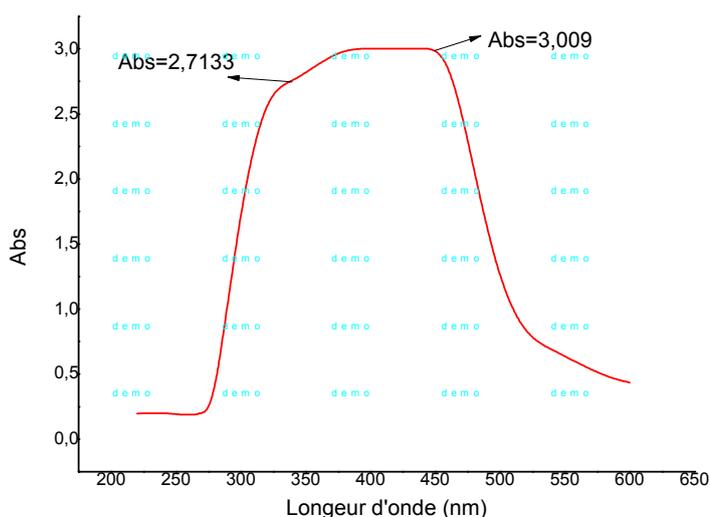


Figure IV.6 : Spectre UV-vis, Produit synthétisé : PN°2

IV.10.2. Spectroscopie infrarouge

L'analyse des spectres IR s'est effectuée par comparaison des spectres des produits obtenus avec ceux des produits de départ correspondants. En effet, s'il y a formation d'un nouveau produit, on observe un déplacement de certaines bandes et apparition ou la dispersion de certaines bandes. Les figures (IV.5-IV.6) représentent les spectres IR des produits synthétisés à partir le 2-amino-5-nitrophénol. Elles montrent des pics correspondants aux différents groupements $N=O$, $N=C$ et indiquent les vibrations d'allongement ou de déformation. Ces spectres ont été comparés avec celle du 2-amino-5-nitrophénol.

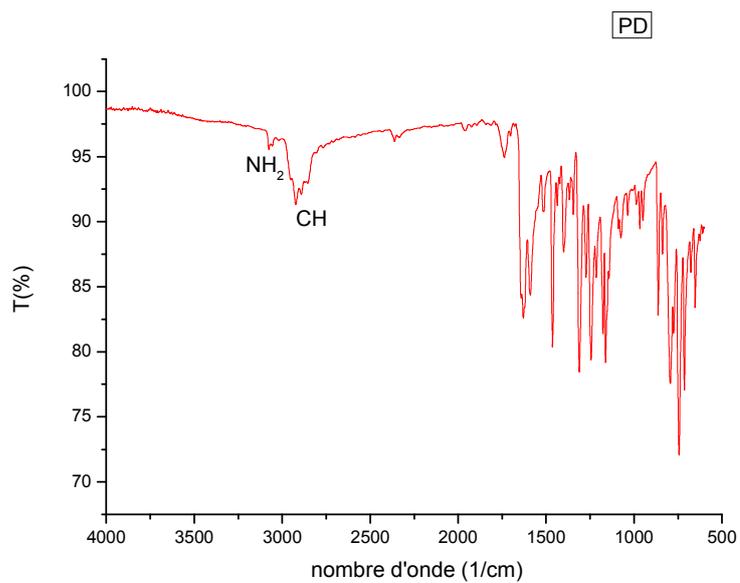


Figure IV.7: Spectre IR, PD.

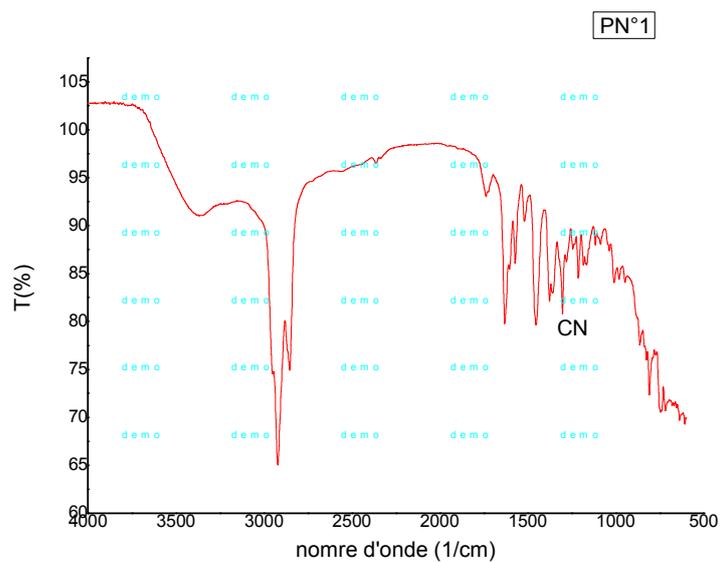


Figure IV.8: Spectre IR, PN°1.

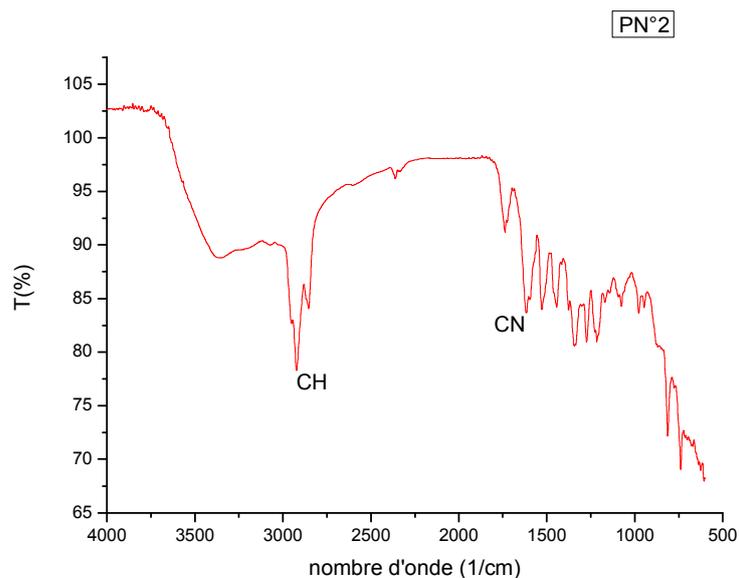


Figure IV.9 : Spectre IR, PN°2

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes bandes d'absorption des nos produits.

Tableau IV.7 : Attribution des bandes d'absorption des produits synthétisés à partir de 2-amino-5-nitrophénol (le produit départ).

Produits	Fonction	Fréquence théo.(1/cm) [83]	Fréquence exp.(1/cm)
PD	NH ₂	3300-3100	3100
	OH	1590-1650	1630
PN°1	C=N	1290-1310	1291
	CH	1450-1470	1452
PN°2	CH	2940-2960	2931

IV.11. Evaluation de l'activité antibactérienne

L'évaluation de l'activité antimicrobienne de nos produits été faite sur deux bactéries provenant de la collection du laboratoire microbiologique d'analyse LE ZAKAR a khemis miliana. Le but de cette étude est d'évaluer l'activité antimicrobienne par la méthode de diffusion en milieu solide des produits synthétisés et le produit de départ (2-amino -5nitrophénol). L'échelle d'estimation de l'activité antimicrobienne est donnée par **Mutai et al. (2009)** [84]. Ils ont classé les diamètres des zones d'inhibition (D) de la croissance microbienne en 5 classes :

- Très fortement inhibitrice: **D ≥30 mm**
- Fortement inhibitrice: **21 mm ≤ D ≤ 29 mm**
- Modérément inhibitrice: **16 mm ≤ D ≤ 20 mm**
- Légèrement inhibitrice: **11mm ≤ D ≤16 mm**
- Non inhibitrice: **D <10 mm**

Après l'incubation de 24 h à 37°C, on peut remarquer l'apparition des diamètres du halo d'inhibition entourant les disques pour certaine souches, qu'on a les mesuré en millimètres, Les résultats obtenus sont regroupés dans les Tableaux IV.8 et IV.9. Les valeurs 1/8, 1/6, 1/4 et 1/2 correspondent aux différentes dilutions de la concentration initiale de chaque produit dans le DMSO qui est de 0.02 g/10 ml.

Pour calculer le pourcentage d'inhibition on applique la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = (D_{\text{test}} / D_{\text{control}}) \times 100$$

IV.11.1. Tests des produits sur la souche bactérienne *Escherichia coli*.

Tableau IV.8. : Diamètre et le pourcentage d'inhibition de souche bactérienne(*Escherichia coli*) vis-à-vis les deux bases de Schiff et produit de départ.

Produit	Diamètre de la zone d'inhibition sur <i>Escherichia coli</i>						Pourcentage d'inhibition (%) (Produit sec)
	Produit sec	Solution mère	Les dilutions				
			D°1 1/8	D°2 1/6	D°3 1/4	D°4 1/2	
PD	15	11	12	11	11	10	16.66
PN°1	14	19	12	13	11	11	15.55
PN°2	25	12	13	12	11	10	27.76

Selon l'échelle précédente et d'après ce tableau on constate que :

Tous les produits possèdent un effet inhibiteur de la croissance bactérienne dose dépendante avec la souche *Escherichia Coli*.

- Le PD à une activité légèrement inhibitrice sur *Escherichia Coli* (15mm).
- Le PN°1 à une activité modérément inhibitrice sur *Escherichia Coli* (19).
- Le PN°2 à une activité fortement inhibitrice sur *Escherichia Coli* (25).

Les diamètres d'inhibition varient de 10 mm à 25mm. Le plus grand diamètre d'inhibition est obtenu par la poudre de PN°2 (25mm) et le plus petit avec la dilution D°4 (10 mm).

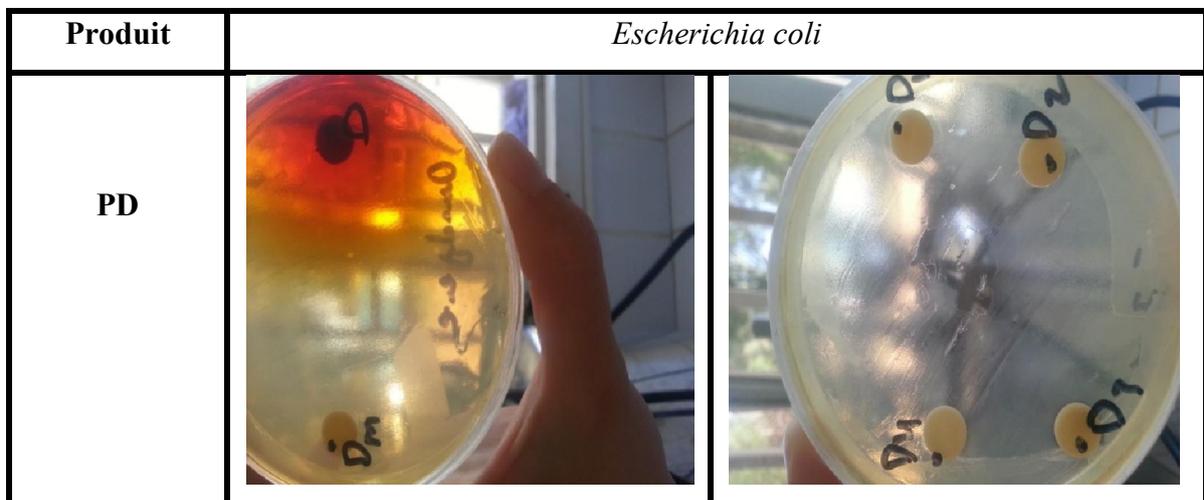




Figure IV.10 : L'effet des produits Synthétisés sur *Escherichia coli*.

IV.11.2 : Tests des produits sur *Staphylococcus Aureus*.

Tableau IV.9: Diamètre et le pourcentage d'inhibition des souches bactériennes (*Staphylococcus aureus*) vis-à-vis les deux bases de Schiff et produit de départ.

Produit	Diamètre de la zone d'inhibition sur <i>Staphylococcus aureus</i>						Pourcentage d'inhibition (%) (Produit sec)
	Produit sec	Solution mère	Les dilutions				
			D°1 1/8	D°2 1/6	D°3 1/4	D°4 1/2	
PD	-	-	-	-	-	-	0
PN°1	19	-	-	-	-	-	21.10
PN°2	26	-	-	-	-	-	28.87

Selon l'échelle citée par Mutai et al (2009)[84],les résultats montrent que :

- PD : ne possède aucune activité inhibitrice sur *Staphylococcus aureus*.
- PN°1 : donne une activité modérément inhibitrice sur *Staphylococcus aureus* pour la poudre (19mm), et pour Les dilutions ne présente aucune activité.
- PN°2 : donne une activité fortement inhibitrice sur *Staphylococcus aureus* pour la poudre (26mm), et pour Les dilutions ne présente aucune activité.

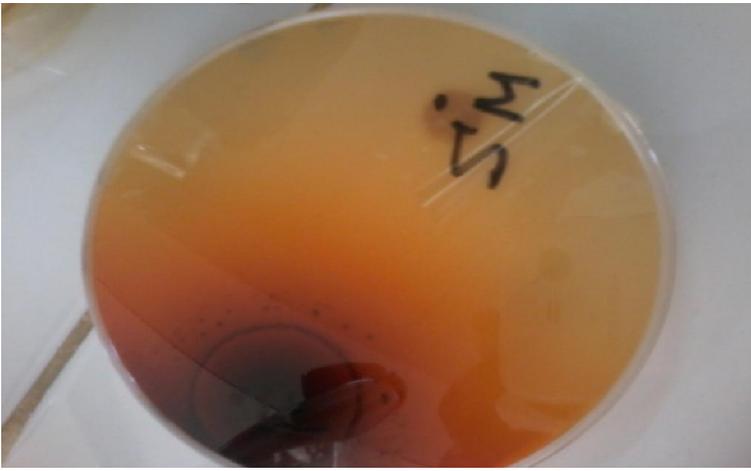
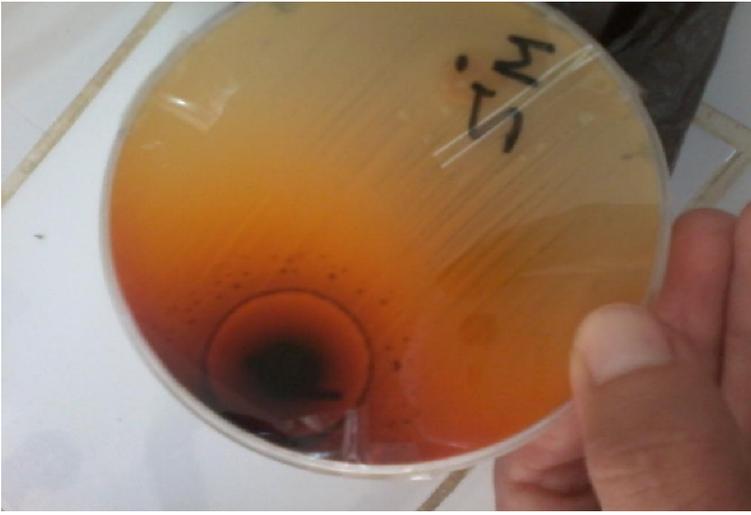
Produits	<i>Staphylococcus aureus</i> .
PN°1	
PN°2	

Figure IV.11 :L'effet des produits Synthétisés sur *Staphylococcus aureus*.

Les résultats obtenus montrent que les deux produits synthétisés et le produit de départ possèdent un spectre d'activité antibactérienne élevé sur les bactéries gram(-) que sur les bactéries gram (+). Les bactéries à gram négatif sont plus sensibles que les bactéries à gram positif. Le tableau IV.10 montre clairement que la diminution du diamètre des zones d'inhibition correspondant à une diminution de la concentration de appliqué.

Tableau IV.10 : Aromatogramme des deux produits synthétisés et PD.

Souche	<i>Escherichia coli</i>			
Produit	1/8	1/6	1/4	1/2
PD	-	-	-	-
PN°1	-	-	-	--
PN°2	-	-	-	-
Souche	<i>Staphylococcus aureus</i>			
PD	+	+	+	+
PN°1	+	+	+	+
PN°2	+	+	+	+

+ : Présence de germe

- : Absence de germe

La comparaison des diamètres d'inhibition montre que :

- Les trois produits présentent une activité antimicrobienne sur *Escherichia Coli*.
- Le produit de départ ne possède aucune activité inhibitrice sur *Staphylococcus aureus*, le PN°1 possède une activité légèrement inhibitrice et le PN°2 possède une activité fortement inhibitrice sur *Staphylococcus aureus*.

IV.12. Conclusion

Les spectres de la spectroscopie IR et la spectrophotométrie, UV-Visible montrent la différence entre les longueurs d'ondes de produit de départ et ceux des produits synthétisés ce qui confirme l'obtention des nouveaux produits.

L'évaluation de l'activité antibactérienne des deux bases de Schiff a montré que ces composés ont un pouvoir antimicrobien.

Conclusion générale

La synthèse de nouveaux dérivés base de Schiff à base de 2-amino-5nitrophénol s'était notre objectif principal vue l'intérêt biologique et pharmaceutique de ces dérivés.

Au cours de ces travaux, nous avons synthétisé deux nouveaux dérivés base de Schiff à partir de 2-amino-5nitrophénol, les produits sont obtenus avec de bons rendement ($R_{PN^{\circ}1}=78\%$, $R_{PN^{\circ}2}=98\%$). La pureté de ces composés a été vérifiée par la CCM, dont chaque produit est caractérisé par un rapport frontale ($R_{fPD}=0.76$, $R_{fPN^{\circ}1}=0.66$, $R_{fPN^{\circ}2}=0.45$). Les produits synthétisés ont été caractérisés par la détermination des quelques propriétés physiques telles que les points de fusion ($T_{fPD}=122-128\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{fPN^{\circ}1}=145-147\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{fPN^{\circ}2}=165-167\text{ }^{\circ}\text{C}$). Dans ce point, on a aussi essayée de voir la solubilité des produits obtenus dans des solvants couramment utilisés. Nos produits sont solubles dans les solvants polaires (H_2O , DMSO, CH_3OH , ...etc). La spectrophotométrie infra rouge a été utilisée pour voir s'il y a la disparition des bandes caractérisant les amines primaires et l'apparition de nouvelles fonctions dans les molécules synthétisées c'est-à-dire identifier les principaux nouveaux groupement fonctionnels (NO, N=C, OH phénoliques ...etc). L'examen des spectres permet de faire une première prédiction sur l'obtention de ce que nous cherchons.

L'UV-vis a été exploité dans l'analyse qualitative, par comparaison de spectre de produit de départ avec les spectres des produits synthétisés, et dans l'analyse quantitative par l'exploitation de la loi de Beer-Lambert. Les résultats trouvés indiquent l'obtention des spectres différents que celles des produits de départ (apparition de nouvelles bandes dans les spectres des produits synthétisés) dont chaque produit est caractérisé par son propre coefficient d'extinction molaire (ϵ).

L'évaluation de l'activité antibactérienne des deux produits synthétisés a montré que ces composés ont un pouvoir antimicrobien important avec des zones d'inhibition $>20\text{ mm}$. Alors que ces pouvoirs sont relativement faibles pour les produits de départ.

Références Bibliographiques

- [01]. Mr.Faresfenanir, « Synthèse et caractérisation de nouvelles molécules a effet thérapeutique contenant des ligands (Base de Schiff) », Mémoire de magister, génie pharmaceutique, UnivFerhate Abas de Setif, 2009.
- [02]. L.Liu, Z.Yulan et X. Qian, «Synthèse et peroxydase-coloration des propriétés de nouvelle eau polyhydroxylalkyl soluble » , Dyes Pigment, 17-21, série 60, 2004.
- [03].H.S. Schiff , «synthèse et caractérisation des complexes issues des bases de Schiff par voie extractive», génie Chimique, (Parris), 118 série 131, 1964.
- [04]. Université de Fribourg , «Campus virtuel suisse (SVC) Programme fédéral d'impulsion» , Chimie générale, campus virtuel suisse (CVS), Copyright, 2005.
- [05]. Fontani, M, Costa, M, «La dynastie de Schiff et de l'Italie (en italien)», Chemie et industrielle 93, 106 110 série 2011.
- [06]. R. A. Sheldon « en Chimie fine par catalyse hétérogène », Weinheim, première édition Wiley-VCH, 2001.
- [07]. H.Schiff. « La synthèse et la caractérisation des bases de Schiff de sulfamethoxazole», Justus Liebig's Ann. Chem. 131, 118–119, 1864.
- [8]. Patai, S, «La Chimie de Carbon-Nitrogen», Wiley: New York, NY, USA, 1970.
- [9]. Abdel Hakim kheniche,« synthèse et caractérisation de ligands et complexes des manganèses (ii)- bases de Schiffpentadentates du type n, n'-bis(3-aminopropyle)salicyldiiminato études des propriétés électro-catalytiques de complexes de manganèse en présence de l'oxygène moléculaire», Thèse de magister, chimie organique, Université de Blida, 2011.
- [10]. B.M. Hocine, K. Med Lahcene,« Synthèse et identification d'un ligand base de Schiff et ces complexes vis-à-vis des métaux de transition Mn(II),Mn(III) et Ni(II) »,Mémoire de doctorat, chimie générale, Université KasdiMerbah Ouargla, 2007.
- [11]. S. Dutta et A. «La Chimie de inorganique »,Chakratvorty,Polyhedron, 13,1811, 1994.
- [12]. Shriner, R.L, Hermann, C.K.F., Morrill, T.C., Fuson, R.C, « L'identification systématique des composés Organique », Wiley: New York, NY, USA, 2004.

- [13]. Pierre Vogel, « Chimie organique, méthodes et modèle », 1997-1998.
- [14]. Tidwell, T.T, « Hugoschiff, bases de schiff, et synthese deb-lactamcenturie », Chem. Int. Ed. 47, 1016–1020, 2008.
- [15]. Schiff, H. « Bases de Schiff: Une enquête sur une courte chimie outil Evergreen », Justus Liebig . génie Chemie. 92–137 série 140, 1866.
- [16]. Schiff, H. « EineneueReiheorB.F. Watkins, J.R.Behling, E. Karic et A.L. Miller, J. An. Chemie », Pharmaceutics chimique, 35,49série 97, 1975.
- [17]. C Schiff, H.EineneueReiheorB.C.Y.Wong et R.Mc Donald; « la chimie Inorganique », Pharmaceutics chimique, 35, série 325, 1996.
- [18]. Schiff, H. « En ce qui concerne l'effet du phosphore sur einigeanorganischeSäuren Super chlorure (en allemand) », Justus Liebig. En génie Chimique, 102, 111–118, 1857.
- [19]. Tennant, G, « chimie organique globale. Dans Comprehensive Organique, Chemi Sutherland,I.O », Ed, Pergamon: Oxford, UK, Volume 2, pp. 385–590, 1979.
- [20]. W. Buo, J. Guo, et Y. Wang, « Un bloc de construction tétracarboxylate polyvalent en forme de V pour construction mixte co-ligand (II) et Mn (II) incorporant avec divers co-ligands N-donateurs », Renseignements supplémentaires électroniques, 2000.
- [21]. Robertson, G.M, « Amines et leurs dérivés N-substitués: NH, NR et N-halo-imines Pharmaceutics chimique », The Netherlands, Volume 3, pp. 403–423, 1995.
- [22]. H.Chakraborty, N.Paul, M.L.Rahman, « Synthèses, caractérisations et étude structurale des complexes », Trans Met Chem. (Lond). 19, 524 série 526, 1994.
- [23]. Y. Ma, Y. Fan, D.Y. Wang, « Synthèse de nouvelles base de Schiff Complexes et leurs applications », International Journal of Applied Research et Studies ISSN 2278 – 9480, Abstr., 143série 3996, 2005.
- [24]. S. Dutta et A.Chakratvorty , « hydrosolubles manganese (iii) et manganese (iv) complexes de tridenté ono ligands polyèdre », polyhedron, 13 série 1811, 1994.
- [25]. A.Nishinaga, T. Yamada, H.Fujisawa, K. Ishizaki, J.MolCatal., « synthèse et caractérisation de deux bases de schiff », 48, 249-64, 1988.
- [26]. F. Z. Chiboub Fellah, thèse de doctorat, « Synthèse et détermination structurale de complexes », Université de Tlemcen, Algerie, 2008.

- [27]. C .Y.Wong et R.M^cDonald. «boronates dimères issus de la réaction de bases de Schiff et des acides boroniques», Chimie inorganique. 35, 325, 1996.
- [28].Y.Li, Y. Liu, W. Buo, J.Guo, et Y.Wang. « Synthèse et caractérisation de nouvelles molécules à effet thérapeutique contenant des ligands (base de SCHIFF) », mise en commun 155, 2000.
- [29].T.L.Sidall, N.Miyaura, J.C. Huffman et J.K..Kochi, J.Chem. « chimie organique », mise en commun. 1185, 1983.
- [30].S.Kumar, « Medicament anti-inflammatoire Piroxicam, chimie inorganique », Saxena, J.de la recherche Scientifique et Industrielle, 68, 187, 2009.
- [31]. K.Hussain, M.R Reddy et K. MohanaRaju. « métaux de transition pour donner des hétérocycles stables», Université Ferhat Abbas Sétif, 16, 2673, 1997.
- [32]. Yudhvir, S.Sharma, H.Panday et P, « synthese et caracterisation de nouvelles molecules a effet therapeutique contenant des ligands (base de schiff) »,13, 3111, 1994.
- [33]. White sell, J.K, « synthèse organique globale, dans Comprehensive Organic Synthesis », Winterfeldt, E, Ed, Pergamon: Oxford, Royaume-Uni, Volume 6, pp. 703–732, 1991.
- [34]. H.S.Schiff. « Chimieorganique», Edition MC Graw-Hill, Paris,131, 118, 1964.
- [35].S.Dyagi, Y.Degani, « Chimie du carbone -nitrogen double liaison »,1970.
- [36]. N.L. Allingeret call, «Chimieorganique», Edition MC Graw-Hill, Paris, 1976.
- [37]. Abdallah S. M., Mohamed G. « SpectrochimieActa Part A, MolBiomolSpectrosc », 73(5), 40-833, 2009.
- [38]. N.L.Allingeretcall. «Chimieorganique », Edition M^c Graw-Hill,Paris,1976.
- [39].Baluja S., Solanki A. Kachhadia N. «L'évaluation des activités biologiques de certaines bases de Schiff et des complexes métalliques », Journal de l'Iran Chemical Society. Décembre 2006.
- [40].Alekhshun M. N. Levy S. B. «Mécanismes moléculaires de la multirésistance antibactérienne», US National Library of Medicine National Institutes of Health, Cell.128(6), 50-1037, 2007.
- [41].Meric K. Nesrin G. Esra K. Erdem Y. chimie Pharmaceutique,lavie scientifique,117 série 338, 2005.

- [42].Nucci M. Marr K. A. Clin Infect Dis. 41(4), 6-521, 2005.
- [43]. I. Y. Korenman, N. G. Sotnikova, G. S. Lineva, and L. E. Zadorkina,Zh. Fiz. Khim.55, 3081–3083, 1981.
- [44]. R. Negrete, N. Backhouse, B.K. Cassels, « alcaloïdes de feuilles de Sophora macrocarpa », J. Nat. Prod., 45, 652 (1982).
- [45]. B.K. Cassels, S. Herreros, C. Ibáñez, M.C. Rezende, C. Sebastián, S. Sepúlveda, « Síntesis de antitumorales 1-arille-2-nitroalquenos », Annals Assoc. Chem. Argentine, 70, 283-288 (1982).
- [46].J. C. Deardenet W. F. Forbes,Can. J. Journal Indien de chimie Section B (IJC-B), 37, 1294–1304, 1959.
- [47].D. V. S. Jain, F. S. Nandel, et P. Lata,Indian J. Journal Indien de chimie Section B (IJC-B), Current page Visites: 429845 Chem.21A, 559–563, 1982.
- [48]. G. Varsity. « Affectation pour Vibrational Spectra de sept cents produits dérivés benzéniques, Academia Kiado », Budapest. Adam Hilger, Londres, pp. 136, 206, 253,473, 476, 478, 1974.
- [49]. C. J. Pouchert, « La Bibliothèque Aldrich d'infrarouge Spectra, 3e éd., Vol. 3, Chimie de aldrich chemical », milwaukee, pp718b, 720d, 725d, 1981.
- [50]. w. f. forbes et i. r. leckie,can. j. « partie xii. ultraviolet absorption de spectra benzaldéhyde 1 », 1371 séries 1380, 1958.
- [51].M. S. Kharasch,J. Res. «partie x. ultraviolet spectra en acide et de base media-some observations complémentaires sur le ortho effect ' », nat. bur. stand. 359 series 379, 1929.
- [52]. Sadtler Catalogue Ultraviolet Spectra, SAD n ° 236, 1894, 3509.The Sadtler Research Co., Philadelphia, Pa., 1976.
- [53]. Nottingham, U.K.« e Royal Society of Chimie est d'essayer», Huit Indice Pic de spectres de masse, 3e éd., Vol. 1, Partie 1. L'Université p.67, 1983.
- [54].C. J. Pouchertet J. R. Campbell, « eds.The Aldrich Bibliothèque de RMN Spectra, Vol. 5, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis », pp. 45C, 51B, 57A, 1974–1975.
- [55]. Sadtler Catalogue RMN Spectra, SAD n ° 717, 1176, 10220, Le Research Co. Sadtler, Philadelphia, Pa., 1972.

- [56]. J. G. Grasselli, «CRC Atlas des données spectrales et Constantes physiques pour Organic. Composés », CRC Press, Cleveland, Ohio, p. B754 1973.
- [57]. S. Ashfaquzzaman et A. K. « Cristallochimie et interactions interatomiques des composés hybrides à base de fluorures », 1394 série 1399, 1979.
- [58]. w. a. caspari, philos. annales de la société scientifique de bruxelles. série a : sciences mathématiques [issn 0770-0407] [ppn 037666584] 1276 série1285, 1927.
- [59].J. D. H. Donnay et H. M. « Tables déterminatifs, 3e éd., U.S.Department de commerce », Bureau national des normes et du Comité mixte sur les normes Powder Diffraction, Washington, DC, pp23 series 106, 1972,.
- [60]. R. Kuhn et A. Wassermann.Helv. « Les constantes de dissociation et de synthèse des acides cis- et trans-cycloheptane- et de cyclooctane-1,2-dicarboxylique », Chim., Acta. 1 séries30, 1928.
- [61]. J. D. Korp, I. Bernal, L. Aven, et J. L. Mills,J. Cryst. Mol. Struct.11, 117 séries 124, 1981.
- [62].N. V. Sidgwick et R. K. Callow,J. Chem. Soc. (Trans)125series 527, 1924.
- [63]. Farris, R.E. «Aminophénol », In: Seaborg, G.T. Grayson, Meds; Kirk-Encyclopedia de la technologie de chimie, 3e éd., Vol. 2, New York, John Wiley Sons, p. 422 séries440, 1978.
- [64]. Overberger, C G. « Des études de toxicologie et de carcinogénèse de 2-amino-5-nitrophénol », (NTP Tech. rep. No. 344; NIH Publ. No. 88-2590), US National Toxicology Program, Research Triangle Park, Caroline du Nord, 1988.
- [65]. Sadtler Research Laboratories Sadtler standard Spectra, indice supplémentaire, Philadelphie, PA 1991.
- [66].Mark, H.F. « Des études de toxicologie et de carcinogénèse de 2-amino-5-nitrophénol », US National Toxicology Program, 1988.
- [67]. Frenkelet Brody. « l'absorption percutanée et de l'élimination d'un colorant capillaire aromatique. Arche, Environnement », p. 401 series 404, US National Toxicology Program, 1988.
- [68] D. Helm, H. Labischinski, G. Schallehn, D. Nauman, « Journal de Microbiologie Générale, », p. 69 series 137, 1991.

- [69] D. Neumann, C.P Shultz, D. Helm. « Que peut-spectroscopie infrarouge nous dire sur la structure et la composition des cellules bactériennes intactes? », In: Infrared spectroscopy of Bio-molecules, H.HMantsch and D. Chapman eds, Wiley-Liss, Inc., New-York, p. 279 séries310, 1996.
- [70] D. Naumann.« Spectroscopie infrarouge en microbiologie, dans l'Encyclopédie de la chimie analytique », R.A. Meyers (Ed.), John Wiley& Sons LTD., Chichester, 102 séries131, 2000.
- [71] W.Bouhedja, G.D. Sockalingum, P. Pina, P.Allouch, C. Bloy, R. Labia, J.M. Millot, M.Manfaat, FEBS Letters, série 39 412,1997.
- [72] G.D. Sockalingum, H. Lamfarraj, A. Beljebbar, P. Pina, M. Delavenne. « Spectroscopie vibrationnelle comme sonde pour détecter rapidement, identifier et caractériser les micro-organismes. Applications biomédicales de Raman Spectroscopy », A.Katzir, Editor, SPIE, 185 séries194,1999.
- [73] Loirat C. « Taylor CM) des syndromes hémolytique et urémique. Dans: Néphrologie Pédiatrique », Avner ED, Harmon WE, Niaudet P Eds, 2004.
- [74] Paton AW, Srimanote P, Woodrow MC. « Paton JC Caractérisation de Sa-un roman adhésine auto-agglutination produite par locus de souches entérocytes effacement négatif Shiga-toxigènes Escherichia coli qui sont virulente pour l'homme », Infect Immun69:6999 séries7009, 2001.
- [75].H. Tanaka.« Kirk-Othmer Encyclopedia de Technologie de chimie », 4ème edition, Wiley Interscience Vol. 2, 1995.
- [76]. S. Mitchell, R. « Waring dans Encyclopedia de la chimie industrille », 5th edition VCH, Weinheim, A2, 1985.
- [77].Tenaillon, O., D. Skurnik, B. Picard, and E. Denamur. « La génétique des populations de commensal Escherichia coli», Nat Rev Microbiol 8:17séries 207, 2010.
- [78]. R. A, Sheldon. « (Ed) en Chimie fine par catalyse hétérogène »,Weinheim, Wiley-VCH,2001.
- [79].Babayemi JO, Dauda KT, Nwude DO, Kayode A. « Évaluation de la composition et la chimie des cendres et de la potasse de diverses plantes Matériaux-A Review »,Journal of Applied Sciences,5(1) pp.1, 2010.

- [80]. Badji B, Riba A, Mathieu F, Lebrihi A et Sabaou N. « Activité antifongique d'une souche d'Actinomadura d'origine saharienne sur divers champignons pathogènes et toxigenes », *Journal de Mycologie Médicale*, p. 211 séries 219, 2005.
- [81]. Benbachir M, benredjeb S, C. S Boye, Dosso M, Belabbes H, Kamoun A, Kane O, Elmdaghri N. « Deux ans de surveillance de la résistance aux antibiotiques dans la pneumonie à streptocoque dans quatre villes africaines », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, p. 627 séries 629, 2001.
- [82]. Benia F. « Étude de la faune entomologique associée au chêne vert dans la forêt de Tafat et bio-écologie des espèces les plus représentatives », Thèse de doctorat, Département de biologie. Faculté des Sciences. Université Ferhat Abbas Sétif, 2010.
- [83]. Weiss, SM, M. Ladwein, D. Schmidt, J. Ehinger, S. Lommel, K. Stading, U. Beetling, A. Disanza, R. Frank, L. Jansch, G. Scita, F. Gunzer, K. Rottener et TE Stradal. « Liens IRSp53 l'hémorragique entre E. coli effecteurs TIR et EspFU pour agir formation piédestal », *Microbe cellule hôte*, p. 58 séries 244 200
- [84]. Bidkar J. S, Poojari S. K, Dama G. Y, Bidkar S. J. « Une étude inhibitrice sur les micro flore de l'homo sapiens par l'extrait de l'eau de cendres shell cocusnucifera. International », *Journal de la recherche pharmaceutique et DÉVELOPPEMENT Online (IJPRD)*, p. 173, 2011.